

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 041585

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.11.09

(21) Номер заявки
201990688

(22) Дата подачи заявки
2017.09.29

(51) Int. Cl. C07D 403/14 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ПОЛИМОРФНЫЕ ФОРМЫ СОЕДИНЕНИЯ, ПРЕДСТАВЛЯЮЩЕГО СОБОЙ
ИНГИБИТОР КИНАЗ, СОДЕРЖАЩАЯ ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ,
СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 201610866253.6

(32) 2016.09.29

(33) CN

(43) 2019.08.30

(86) PCT/CN2017/104506

(87) WO 2018/059556 2018.04.05

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭКВИНОКС САЙЕНСИЗ, ЛЛК. (US)

(72) Изобретатель:
Лян Гунсинь (US), Се Лихуа (CN)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) CN-A-101553482
CN-A-101553482
WO-A1-03031438

(57) В настоящем изобретении раскрываются полиморфные формы соединения формулы I, содержащие их фармацевтические композиции, способ их получения и их применение. Соединение формулы I по настоящему изобретению является таким, как показано в формуле I, кристаллическая форма которого может представлять собой кристаллическую форму 1, кристаллическую форму 2, кристаллическую форму 3, кристаллическую форму 5, кристаллическую форму 6 или кристаллическую форму 7. Все кристаллические формы соединения формулы I в настоящем изобретении характеризуются хорошей стабильностью кристаллов и химической стабильностью, а снижение чистоты их основного ингредиента составляет менее 2%. Способ получения по настоящему изобретению можно применять для получения различных кристаллических форм соединения формулы I с высокой чистотой, подходящих для крупномасштабного производства.

B1

041585

041585

B1

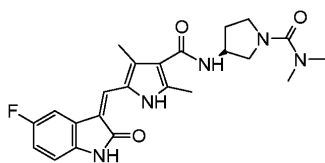
Область техники

Настоящее изобретение относится к области техники, связанной с фармацевтической кристаллической формой, в частности к полиморфным формам соединения, представляющего собой ингибитор киназ, содержащим их фармацевтическим композициям, способу их получения и их применению.

Предпосылки изобретения

Сунитиниб представляет собой высокоактивный многоцелевой ингибитор киназ, который оказывает значительные терапевтические воздействия на рак, в частности на почечно-клеточную карциному (RCC) и стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST). Тем не менее применение сунитиниба является ограниченным из-за его побочных эффектов. Среди них наиболее распространенные и серьезные побочные эффекты в клинической практике включают нейтропению и усталость, обусловленную интоксикацией, которые существенно ограничивают применение сунитиниба как отдельного средства или в комбинации с другими терапевтическими средствами. Например, результат фазы I клинического испытания композиции сунитиниба и эверолимуса для лечения пациентов с метастатической почечно-клеточной карциномой свидетельствовал о том, что из-за плохой переносимости при ежедневном введении эверолимус необходимо вводить ежедневно (2011, Genitourinary Cancer Symposium, abst #311). Кроме того, после практического внедрения лечения путем введения сунитиниба в течение 4 недель с перерывом в 2 недели с последующим введением эверолимуса в течение 5 недель с перерывом в 1 неделю, хотя его переносимость и улучшилась, достигаемый лечебный эффект не соответствовал поставленной цели (2014, Genitourinary Pак Symposium, abst #438).

В WO 2008033562 A2 и CN 101553482 A раскрыт класс производных сунитиниба, полученных путем замены диэтиламиноэтильной боковой цепи сунитиниба циклической боковой цепью, например ((S)-1-диметилкарбамоил-пирролидин-3-ил)-амид 5-[5-фтор-2-оксо-1,2-дигидро-индол-(3Z)-илиденметил]-2,4-диметил-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты, что показано с помощью формулы I (молекулярная масса составляет 439,48, молекулярная формула представлена в виде $C_{23}H_{26}FN_5O_3$), которая может снизить ингибиторную активность АМРК, уменьшая таким образом побочные эффекты сунитиниба, например усталость, обусловленную токсичностью.



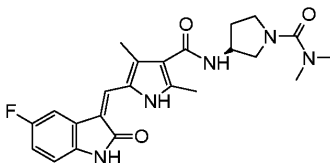
I

В вышеуказанном соединении основная диэтиламиноэтильная боковая цепь в структуре сунитиниба была заменена на нейтральную группу, представляющую собой диметилкарбамоил-пирролидин-3-ил. Основная боковая цепь обеспечивает преимущество в отношении растворимости сунитиниба, но она также приводит к большому накоплению лекарственного средства в тканях организма человека, увеличивая таким образом его токсичность. Хотя замена основной боковой цепи на нейтральную группу может уменьшить накопление лекарственного средства в тканях со снижением его токсичности, но это также в значительной степени снизит водорастворимость лекарственного средства, что является проблемой, с которой придется столкнуться в ходе разработки лекарственного средства. Более того, существующие способы получения все еще неспособны удовлетворить потребности крупномасштабного производства.

Следовательно, существует острая необходимость в разработке форм соединений и лекарственных средств с хорошей растворимостью, стабильностью, биологической доступностью или лекарственным метаболизмом и способов получения, пригодных для крупномасштабного производства, для достижения хорошей фармацевтической эффективности.

Краткое описание изобретения

Для решения вышеуказанных проблем в предшествующем уровне техники настоящее изобретение предусматривает кристаллическую форму соединения формулы I



I

где кристаллическая форма выбрана из группы, состоящей из следующего:

кристаллическая форма 1, кристаллическая форма 2, кристаллическая форма 3, кристаллическая форма 5, кристаллическая форма 6, кристаллическая форма 7 или смесь любых двух или более из них;

порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 1 имеет характеристические пики при угле дифракции 2θ , составляющем $4,3 \pm 0,2^\circ$, $8,6 \pm 0,2^\circ$ и $12,9 \pm 0,2^\circ$;

порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 2 имеет характеристические пики при угле дифракции 2θ , составляющем $8,8\pm0,2^\circ$, $10,1\pm0,2^\circ$, $23,8\pm0,2^\circ$ и $26,7\pm0,2^\circ$;

порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 3 имеет характеристические пики при угле дифракции 2θ , составляющем $7,8\pm0,2^\circ$;

порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 5 имеет характеристические пики при угле дифракции 2θ , составляющем $8,7\pm0,2^\circ$, $17,0\pm0,2^\circ$ и $17,4\pm0,2^\circ$;

порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 6 имеет характеристические пики при угле дифракции 2θ , составляющем $7,9\pm0,2^\circ$, $9,0\pm0,2^\circ$ и $17,7\pm0,2^\circ$;

порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 7 имеет характеристические пики при угле дифракции 2θ , составляющем $9,5\pm0,2^\circ$, $10,6\pm0,2^\circ$ и $16,0\pm0,2^\circ$;

где все измерения с получением порошковых рентгеновских дифрактограмм выполнены с применением $K\alpha$ -спектра мишени Cu.

Предпочтительно порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 1 имеет характеристические пики при угле дифракции 2θ , составляющем $4,3\pm0,2^\circ$, $8,6\pm0,2^\circ$, $12,9\pm0,2^\circ$ и $18,3\pm0,2^\circ$.

Предпочтительно порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 1 имеет характеристические пики при угле дифракции 2θ , составляющем $4,3\pm0,2^\circ$, $7,6\pm0,2^\circ$, $8,6\pm0,2^\circ$, $12,9\pm0,2^\circ$ и $18,3\pm0,2^\circ$.

Предпочтительно порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 1 имеет характеристические пики при угле дифракции 2θ , составляющем $4,3\pm0,2^\circ$, $7,6\pm0,2^\circ$, $8,6\pm0,2^\circ$, $12,9\pm0,2^\circ$, $17,2\pm0,2^\circ$ и $18,3\pm0,2^\circ$.

Более предпочтительно порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 1 имеет характеристические пики при угле дифракции 2θ , составляющем $4,3\pm0,2^\circ$, $7,6\pm0,2^\circ$, $8,6\pm0,2^\circ$, $9,0\pm0,2^\circ$, $12,4\pm0,2^\circ$, $12,9\pm0,2^\circ$, $17,2\pm0,2^\circ$ и $18,3\pm0,2^\circ$.

В качестве примера порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 1 имеет характеристические пики при угле дифракции 2θ , выбранном из следующих значений угла: $4,3\pm0,2^\circ$, $6,7\pm0,2^\circ$, $7,6\pm0,2^\circ$, $8,6\pm0,2^\circ$, $9,0\pm0,2^\circ$, $12,4\pm0,2^\circ$, $12,9\pm0,2^\circ$, $14,3\pm0,2^\circ$, $15,5\pm0,2^\circ$, $16,7\pm0,2^\circ$, $17,2\pm0,2^\circ$, $18,3\pm0,2^\circ$, $19,6\pm0,2^\circ$, $20,3\pm0,2^\circ$, $21,2\pm0,2^\circ$, $21,5\pm0,2^\circ$, $22,4\pm0,2^\circ$, $23,1\pm0,2^\circ$, $24,2\pm0,2^\circ$, $25,1\pm0,2^\circ$, $25,9\pm0,2^\circ$, $27,0\pm0,2^\circ$, $27,4\pm0,2^\circ$, $28,8\pm0,2^\circ$, $30,8\pm0,2^\circ$, $33,4\pm0,2^\circ$, $39,2\pm0,2^\circ$.

В качестве примера порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 1 имеет характеристические пики при угле дифракции 2θ , выбранном из следующих значений угла: $4,3\pm0,2^\circ$, $6,7\pm0,2^\circ$, $7,6\pm0,2^\circ$, $8,6\pm0,2^\circ$, $9,0\pm0,2^\circ$, $10,1\pm0,2^\circ$, $12,4\pm0,2^\circ$, $12,9\pm0,2^\circ$, $14,3\pm0,2^\circ$, $15,5\pm0,2^\circ$, $16,7\pm0,2^\circ$, $17,2\pm0,2^\circ$, $18,3\pm0,2^\circ$, $19,6\pm0,2^\circ$, $20,3\pm0,2^\circ$, $21,2\pm0,2^\circ$, $21,5\pm0,2^\circ$, $22,4\pm0,2^\circ$, $23,1\pm0,2^\circ$, $24,2\pm0,2^\circ$, $25,1\pm0,2^\circ$, $25,9\pm0,2^\circ$, $27,0\pm0,2^\circ$, $27,4\pm0,2^\circ$, $28,8\pm0,2^\circ$, $30,8\pm0,2^\circ$, $32,9\pm0,2^\circ$, $33,4\pm0,2^\circ$, $35,0\pm0,2^\circ$, $37,5\pm0,2^\circ$, $39,2\pm0,2^\circ$.

Наиболее предпочтительно данные порошковой рентгеновской дифрактограммы кристаллической формы 1 являются такими, как показано в табл. 1 ниже.

Таблица 1

№	$2\theta (^\circ)$	Межплоскостное расстояние (Å)	Относительная интенсивность (%)
1	4,3	20,4593	100
2	6,7	13,2673	5,9
3	7,6	11,5948	22,9
4	8,6	10,2964	91,2
5	9,0	9,8192	12,6
6	10,1	8,7556	0,8
7	12,4	7,1183	20,9
8	12,9	6,8769	81,7
9	14,3	6,179	6
10	15,5	5,7282	1,1
11	16,7	5,3001	1,7
12	17,2	5,162	25
13	18,3	4,8441	36,6
14	19,6	4,5211	7,7
15	20,3	4,362	6,7
16	21,2	4,1794	4,3
17	21,5	4,1296	9
18	22,4	3,9651	2,9
19	23,1	3,8462	4,6
20	24,2	3,6749	3,4
21	25,1	3,5448	3,7
22	25,9	3,4398	4,7
23	27,0	3,2994	2,3
24	27,4	3,2523	1,2

25	28,8	3,0992	6,4
26	30,8	2,8983	5,6
27	32,9	2,7229	0,6
28	33,4	2,6818	1,2
29	35,0	2,5643	0,6
30	37,5	2,3947	0,8
31	39,2	2,2949	2,6

Неограничивающий типичный пример кристаллической формы 1 характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, показанной в общем на фиг. 1.

Кроме того, микроснимок образца кристаллической формы 1 в поляризованном свете (PLM) показан на фиг. 2. При этом кристаллическая форма 1 представляет собой тонкий стержневидный кристалл.

Растворимость кристаллической формы 1 в традиционном растворителе при 25°C является следующей:

- растворимость в метаноле составляет 5-12,5 мг/мл;
- растворимость в этаноле составляет 1-2,5 мг/мл;
- растворимость в воде составляет менее 1 мг/мл;
- растворимость в ацетоне составляет 1-2,5 мг/мл;
- растворимость в этилацетат составляет менее 1 мг/мл;
- растворимость в простом метил-трет-бутиловом эфире составляет менее 1 мг/мл;
- растворимость в тетрагидрофуране составляет 1-2,5 мг/мл;
- растворимость в ацетонитриле составляет менее 1 мг/мл;
- растворимость в толуоле составляет менее 1 мг/мл;
- растворимость в н-гептане составляет менее 1 мг/мл.

Кроме того, кристаллическая форма 1 характеризуется термограммой, полученной с помощью термogravиметрического анализа (TGA), которая в общем показана на фиг. 3. При этом кристаллическая форма 1 характеризуется потерей массы, составляющей приблизительно 2,6% при температуре до 170°C, и представляет собой безводное вещество с температурой разложения, составляющей приблизительно 320°C.

Кроме того, кристаллическая форма 1 характеризуется термограммой, полученной с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), которая в общем показана на фиг. 4. При этом кристаллическая форма 1 характеризуется экзотермическим пиком при 150-170°C, подтвержденным как экзотермический пик превращения кристалла. Кристаллическую форму 1 превращали в кристаллическую форму 3, а температура плавления кристаллической формы 1 составляет приблизительно 260°C.

Кроме того, кристаллическая форма 1 характеризуется изотермой динамической сорбции паров (DVS), которая в общем показана на фиг. 5. При этом изменение веса кристаллической формы 1 в диапазоне от 0% RH до 80% RH составляет приблизительно 2,8%.

Предпочтительно порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 2 имеет характеристические пики при угле дифракции 2θ , составляющем $8,8\pm 0,2^\circ$, $10,1\pm 0,2^\circ$, $17,7\pm 0,2^\circ$, $19,9\pm 0,2^\circ$, $20,5\pm 0,2^\circ$, $23,8\pm 0,2^\circ$ и $26,7\pm 0,2^\circ$.

Более предпочтительно порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 2 имеет характеристические пики при угле дифракции 2θ , составляющем $5,1\pm 0,2^\circ$, $8,8\pm 0,2^\circ$, $10,1\pm 0,2^\circ$, $11,6\pm 0,2^\circ$, $14,6\pm 0,2^\circ$, $15,2\pm 0,2^\circ$, $16,5\pm 0,2^\circ$, $17,3\pm 0,2^\circ$, $17,7\pm 0,2^\circ$, $18,8\pm 0,2^\circ$, $19,9\pm 0,2^\circ$, $20,5\pm 0,2^\circ$, $21,7\pm 0,2^\circ$, $23,2\pm 0,2^\circ$, $23,8\pm 0,2^\circ$ и $26,7\pm 0,2^\circ$.

В качестве примера порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 2 имеет характеристические пики при угле дифракции 2θ , выбранном из следующих значений угла: $5,1\pm 0,2^\circ$, $7,8\pm 0,2^\circ$, $8,4\pm 0,2^\circ$, $8,8\pm 0,2^\circ$, $10,1\pm 0,2^\circ$, $11,6\pm 0,2^\circ$, $14,6\pm 0,2^\circ$, $15,2\pm 0,2^\circ$, $15,5\pm 0,2^\circ$, $16,1\pm 0,2^\circ$, $16,5\pm 0,2^\circ$, $17,3\pm 0,2^\circ$, $17,7\pm 0,2^\circ$, $18,8\pm 0,2^\circ$, $19,0\pm 0,2^\circ$, $19,4\pm 0,2^\circ$, $19,9\pm 0,2^\circ$, $20,5\pm 0,2^\circ$, $21,7\pm 0,2^\circ$, $22,1\pm 0,2^\circ$, $23,2\pm 0,2^\circ$, $23,8\pm 0,2^\circ$, $24,7\pm 0,2^\circ$, $25,9\pm 0,2^\circ$, $26,7\pm 0,2^\circ$, $27,5\pm 0,2^\circ$, $28,7\pm 0,2^\circ$, $29,7\pm 0,2^\circ$, $30,3\pm 0,2^\circ$, $31,6\pm 0,2^\circ$, $32,5\pm 0,2^\circ$, $33,1\pm 0,2^\circ$, $36,8\pm 0,2^\circ$ и $38,9\pm 0,2^\circ$.

Наиболее предпочтительно данные порошковой рентгеновской дифрактограммы кристаллической формы 2 показаны в табл. 2 ниже.

Таблица 2

№	2 θ (°)	Межплоскостное расстояние (Å)	Относительная интенсивность (%)
1	5,1	17,4405	17,6
2	7,8	11,2919	4,3
3	8,4	10,4787	7,7
4	8,8	10,0847	100
5	10,1	8,7346	67
6	11,6	7,6512	18,2
7	14,6	6,0471	12,1
8	15,2	5,8318	16,3
9	15,5	5,6971	8,5
10	16,1	5,5136	6,1
11	16,5	5,381	51,5
12	17,3	5,1331	11,9
13	17,7	5,017	59,6
14	18,8	4,7262	28,6
15	19,0	4,6559	7,2
16	19,4	4,561	2,9
17	19,9	4,4572	67,7
18	20,5	4,3371	34,3
19	21,7	4,0921	19,1
20	22,1	4,0156	4,4
21	23,2	3,8338	11,4
22	23,8	3,7355	90
23	24,7	3,602	4,8
24	25,9	3,4316	3,5
25	26,7	3,3329	71,2
26	27,5	3,2427	3
27	28,7	3,1113	6,4
28	29,7	3,003	2,6
29	30,3	2,9506	4,3
30	31,6	2,832	2,5
31	32,5	2,7538	3,8
32	33,1	2,7054	3,3
33	36,8	2,4426	2,9
34	38,9	2,3154	2,1

Неограничивающий типичный пример кристаллической формы 2 характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая в общем показана на фиг. 7.

Кроме того, микроснимок образца кристаллической формы 2 в поляризованном свете (PLM) показан на фиг. 8. При этом кристаллическая форма 2 представляет собой кристалл в форме тонкой иглы.

Кроме того, кристаллическая форма 2 характеризуется термограммой, полученной с помощью термogravиметрического анализа (TGA), которая в общем показана на фиг. 9. При этом кристаллическая форма 2 характеризуется потерей массы, составляющей приблизительно 0,3% при температуре до 200°C, и представляет собой безводное вещество с температурой разложения, составляющей приблизительно 320°C.

Кроме того, кристаллическая форма 2 характеризуется термограммой, полученной с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), которая в общем показана на фиг. 10. При этом температура плавления кристаллической формы 2 составляет приблизительно 258°C.

Кроме того, кристаллическая форма 2 характеризуется изотермой динамической сорбции паров (DVS), которая в общем показана на фиг. 11. При этом изменение веса кристаллической формы 2 в диапазоне от 0% RH до 80% RH составляет приблизительно 0,05%.

Предпочтительно кристаллическая форма 3 имеет характеристические пики при значениях угла отклонения 2 θ при дифракции, составляющих 7,8 $\pm$ 0,2°, 9,3 $\pm$ 0,2°, 13,7 $\pm$ 0,2° и 16,0 $\pm$ 0,2°, в порошковой рентгеновской дифрактограмме.

Более предпочтительно кристаллическая форма 3 имеет характеристические пики при значениях угла отклонения 2 θ при дифракции, составляющих 3,9 $\pm$ 0,2°, 7,8 $\pm$ 0,2°, 9,3 $\pm$ 0,2°, 13,7 $\pm$ 0,2°, 16,0 $\pm$ 0,2°, 18,2 $\pm$ 0,2° и 27,2 $\pm$ 0,2°, в порошковой рентгеновской дифрактограмме.

В качестве примера угол отклонения 2 θ при дифракции кристаллической формы 3 в порошковой рентгеновской дифрактограмме показан в табл. 3.

Наиболее предпочтительно данные порошковой рентгеновской дифрактограммы кристаллической формы 3 показаны в табл. 3 ниже.

Таблица 3

№	2 θ (°)	Межплоскостное расстояние (Å)	Относительная интенсивность (%)
1	3,9	22,4054	14,8
2	7,8	11,2691	100
3	9,3	9,4587	8,5
4	10,5	8,4343	4,9
5	11,0	8,0222	0,5
6	11,7	7,5525	1
7	12,9	6,848	1,2
8	13,7	6,4673	5,2
9	16,0	5,5486	6,2
10	16,8	5,2658	1,6
11	17,7	5,0055	1,1
12	18,2	4,8634	6
13	19,3	4,5898	4,4
14	20,2	4,3831	2,8
15	20,8	4,2668	2,5
16	22,1	4,0183	1,4
17	22,9	3,8801	1,4
18	23,2	3,8238	1,5
19	23,9	3,7229	1,2
20	24,7	3,6034	0,6
21	25,3	3,517	0,6
22	26,3	3,3857	1,6
23	27,2	3,275	5,6
24	27,5	3,2382	3,7
25	28,7	3,1112	1,4
26	30,1	2,9664	0,6
27	31,3	2,8511	0,4
28	32,2	2,7745	0,4
29	32,6	2,7477	0,3
30	33,4	2,6816	0,4
31	33,9	2,6411	0,4
32	35,3	2,5402	1,9
33	38,6	2,3315	0,3
34	39,2	2,2959	0,3

Неограничивающий типичный пример кристаллической формы 3 характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая в целом показана на фиг. 12.

Кроме того, микроснимок образца кристаллической формы 3 в поляризованном свете (PLM) показан на фиг. 13. Где кристаллическая форма 3 представлена в виде тонкодисперсных частиц с частичной агломерацией.

Кроме того, кристаллическая форма 3 характеризуется термограммой, полученной с помощью термогравиметрического анализа (TGA), которая в целом показана на фиг. 14. При этом кристаллическая форма 3 характеризуется потерей массы, составляющей приблизительно 0,2% при температуре до 200°C, и представляет собой безводное вещество с температурой разложения, составляющей приблизительно 320°C.

Кроме того, кристаллическая форма 3 характеризуется термограммой, полученной с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), которая в целом показана на фиг. 15. При этом температура плавления кристаллической формы 3 составляет приблизительно 261°C.

Кроме того, кристаллическая форма 3 характеризуется изотермой динамической сорбции паров (DVS), которая в общем показана на фиг. 16. При этом изменение веса кристаллической формы 3 в диапазоне от 0% RH до 80% RH составляет приблизительно 0,08%.

Предпочтительно кристаллическая форма 5 имеет характеристические пики при значениях угла от-

клонения 2θ при дифракции, составляющих $8,3\pm 0,2^\circ$, $8,7\pm 0,2^\circ$, $9,4\pm 0,2^\circ$, $17,0\pm 0,2^\circ$, $17,4\pm 0,2^\circ$ и $18,1\pm 0,2^\circ$, в порошковой рентгеновской дифрактограмме.

Более предпочтительно кристаллическая форма 5 имеет характеристические пики при значениях угла отклонения 2θ при дифракции, составляющих $4,1\pm 0,2^\circ$, $8,3\pm 0,2^\circ$, $8,7\pm 0,2^\circ$, $9,4\pm 0,2^\circ$, $10,5\pm 0,2^\circ$, $13,4\pm 0,2^\circ$, $17,0\pm 0,2^\circ$, $17,4\pm 0,2^\circ$ и $18,1\pm 0,2^\circ$, в порошковой рентгеновской дифрактограмме.

В качестве примера угол отклонения 2θ при дифракции кристаллической формы 5 в порошковой рентгеновской дифрактограмме показан в табл. 4.

Наиболее предпочтительно данные порошковой рентгеновской дифрактограммы кристаллической формы 5 показаны в табл. 4 ниже.

Таблица 4

№	2θ ($^\circ$)	Межплоскостное расстояние (Å)	Относительная интенсивность (%)
1	3,3	26,5323	7
2	4,1	21,3225	12,9
3	8,3	10,6951	43,5
4	8,7	10,1334	100
5	9,4	9,4158	37,5
6	10,5	8,4483	10,6
7	13,4	6,6111	11,9
8	15,0	5,891	8
9	17,0	5,2106	69,9
10	17,4	5,0803	59,7
11	18,1	4,9074	46,9
12	19,9	4,4581	6,1
13	20,5	4,3203	8,1
14	21,0	4,2203	4,8
15	22,4	3,9719	9,4
16	23,8	3,7382	6,8
17	26,8	3,328	6,3
18	27,2	3,2755	4,4
19	33,0	2,7099	2,8

Неограничивающий типичный пример кристаллической формы 5 характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая в общем показана на фиг. 17.

Кроме того, микроснимок кристаллической формы 5 в поляризованном свете (PLM) показан на фиг. 18. При этом кристаллическая форма 5 представлена в виде тонкодисперсных частиц с частичной агрегацией.

Кроме того, кристаллическая форма 5 характеризуется термограммой, полученной с помощью термогравиметрического анализа (TGA), которая в общем показана на фиг. 19. При этом кристаллическая форма 5 характеризуется потерей массы, составляющей приблизительно 1,2% при температуре до 200°C , и представляет собой безводное вещество с температурой разложения, составляющей приблизительно 319°C .

Кроме того, кристаллическая форма 5 характеризуется термограммой, полученной с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), которая в общем показана на фиг. 20. При этом температура плавления кристаллической формы 5 составляет приблизительно 258°C . Широкий пик поглощения при температуре до 100°C обусловлен удалением растворителя с поверхности.

Кроме того, кристаллическая форма 5 характеризуется изотермой динамической сорбции паров (DVS), которая в общем показана на фиг. 21. При этом изменение веса кристаллической формы 5 в диапазоне от 0% RH до 80% RH составляет приблизительно 2,5%.

Предпочтительно кристаллическая форма 6 имеет характеристические пики при значениях угла отклонения 2θ при дифракции, составляющих $7,9\pm 0,2^\circ$, $9,1\pm 0,2^\circ$, $9,6\pm 0,2^\circ$, $16,4\pm 0,2^\circ$, $17,7\pm 0,2^\circ$ и $18,0\pm 0,2^\circ$, в порошковой рентгеновской дифрактограмме.

Более предпочтительно кристаллическая форма 6 имеет характеристические пики при значениях угла отклонения 2θ при дифракции, составляющих $3,9\pm 0,2^\circ$, $7,9\pm 0,2^\circ$, $9,1\pm 0,2^\circ$, $9,6\pm 0,2^\circ$, $13,2\pm 0,2^\circ$, $16,4\pm 0,2^\circ$, $17,7\pm 0,2^\circ$ и $18,0\pm 0,2^\circ$, в порошковой рентгеновской дифрактограмме.

В качестве примера угол отклонения 2θ при дифракции кристаллической формы 6 в порошковой рентгеновской дифрактограмме показан в табл. 5 ниже.

Наиболее предпочтительно данные порошковой рентгеновской дифрактограммы кристаллической

формы 6 показаны в табл. 5 ниже.

Таблица 5

№	2 θ (°)	Межплоскостное расстояние (Å)	Относительная интенсивность (%)
1	3,9	22,3988	22,1
2	7,9	11,2115	100
3	9,1	9,7966	29,5
4	9,6	9,1847	14,4
5	10,6	8,3524	9,9
6	11,8	7,4696	1,2
7	13,2	6,7002	10,5
8	14,8	5,996	3,4
9	16,4	5,4065	11
10	17,7	5,0118	24,5
11	18,0	4,9178	13,6
12	19,8	4,471	7,3
13	20,2	4,3924	2,1
14	21,6	4,1064	1,4
15	22,4	3,9617	3,6
16	23,8	3,7413	2,8
17	26,2	3,4036	1,7
18	26,8	3,3234	3,1
19	27,7	3,2135	2
20	30,8	2,8968	0,9
21	35,0	2,5611	1,3
22	35,9	2,499	1,2

Неограничивающий типичный пример кристаллической формы 6 характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая в целом показана на фиг. 22.

Кроме того, микроснимок кристаллической формы 6 в поляризованном свете (PLM) показан на фиг. 23. При этом кристаллическая форма 6 представлена в виде тонкодисперсных частиц с частичной агломерацией.

Кроме того, кристаллическая форма 6 характеризуется термограммой, полученной с помощью термogrавиметрического анализа (TGA), которая в целом показана на фиг. 24. При этом кристаллическая форма 6 характеризуется потерей массы, составляющей приблизительно 0,7% при температуре до 200°C, и представляет собой безводное вещество с температурой разложения, составляющей приблизительно 320°C.

Кроме того, кристаллическая форма 6 характеризуется термограммой, полученной с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), которая в целом показана на фиг. 25. При этом температура плавления кристаллической формы 6 составляет приблизительно 259°C.

Кроме того, кристаллическая форма 6 характеризуется изотермой динамической сорбции паров (DVS), которая в целом показана на фиг. 26. При этом изменение веса кристаллической формы 6 в диапазоне от 0% RH до 80% RH составляет приблизительно 0,26%.

Предпочтительно кристаллическая форма 7 имеет характеристические пики при значениях угла отклонения 2 θ при дифракции, составляющих 9,5 $\pm$ 0,2°, 10,6 $\pm$ 0,2°, 13,8 $\pm$ 0,2°, 14,3 $\pm$ 0,2°, 16,0 $\pm$ 0,2°, 18,2 $\pm$ 0,2° и 25,1 $\pm$ 0,2°, в порошковой рентгеновской дифрактограмме.

Более предпочтительно кристаллическая форма 7 имеет характеристические пики при значениях угла отклонения 2 θ при дифракции, составляющих 4,8 $\pm$ 0,2°, 9,5 $\pm$ 0,2°, 10,6 $\pm$ 0,2°, 13,8 $\pm$ 0,2°, 14,3 $\pm$ 0,2°, 16,0 $\pm$ 0,2°, 18,2 $\pm$ 0,2°, 25,1 $\pm$ 0,2°, 27,8 $\pm$ 0,2° и 28,9 $\pm$ 0,2°, в порошковой рентгеновской дифрактограмме.

В качестве примера угол отклонения 2 θ при дифракции кристаллической формы 7 в порошковой рентгеновской дифрактограмме показан в табл. 6 ниже.

Наиболее предпочтительно данные порошковой рентгеновской дифрактограммы кристаллической формы 7 показаны в табл. 6 ниже.

Таблица 6

№	2 θ (°)	Межплоскостное расстояние (Å)	Относительная интенсивность (%)
1	4,8	18,4678	14,8
2	7,8	11,2961	3,3

3	8,8	10,0852	1,1
4	9,5	9,2814	100
5	10,1	8,7146	3,4
6	10,6	8,3398	27,6
7	13,8	6,4097	20,1
8	14,3	6,1966	20,2
9	16,0	5,5346	41,5
10	17,5	5,0675	1,8
11	18,2	4,8803	19,4
12	18,6	4,7664	3,9
13	19,1	4,6483	1,5
14	19,9	4,4538	0,8
15	21,5	4,1297	3,2
16	21,8	4,0699	1,3
17	22,5	3,9449	0,6
18	23,0	3,857	1,6
19	23,9	3,72	1,8
20	24,5	3,635	2
21	25,1	3,5498	15,5
22	26,8	3,3233	1,1
23	27,1	3,2922	1,8
24	27,8	3,2017	7,3
25	28,9	3,0888	5,3
26	30,5	2,9293	1,1
27	31,2	2,8647	1,1
28	32,1	2,7893	1,2
29	32,4	2,7588	3,2
30	33,1	2,7007	1,5
31	33,6	2,6618	1,6
32	38,2	2,354	0,5
33	38,8	2,3164	0,7

Неограничивающий типичный пример кристаллической формы 7 характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая в целом показана на фиг. 27.

Кроме того, микроснимок кристаллической формы 7 в поляризованном свете (PLM) показан на фиг. 28. Где кристаллическая форма 7 представлена в виде тонкодисперсных частиц с частичной агрегацией.

Кроме того, кристаллическая форма 7 характеризуется термограммой, полученной с помощью термогравиметрического (ТГА) анализа, которая в целом показана на фиг. 29. При этом кристаллическая форма 7 характеризуется потерей массы, составляющей приблизительно 0,5% при температуре до 200°C, и представляет собой безводное вещество с температурой разложения, составляющей приблизительно 320°C.

Кроме того, кристаллическая форма 7 характеризуется термограммой, полученной с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), которая в общем показана на фиг. 30. При этом температура плавления кристаллической формы 7 составляет приблизительно 259°C.

Кроме того, кристаллическая форма 7 характеризуется изотермой динамической сорбции паров (DVS), которая в общем показана на фиг. 31. При этом изменение веса кристаллической формы 7 в диапазоне от 0% RH до 80% RH составляет приблизительно 0,27%.

В соответствии с настоящим изобретением кристаллическая форма 1, кристаллическая форма 2, кристаллическая форма 3, кристаллическая форма 5, кристаллическая форма 6 или кристаллическая форма 7 предпочтительно характеризуются чистотой, составляющей более 50%, например, 80% или больше, 85% или больше, 90% или больше, 95% или больше, например, 99% или больше, 99,5% или больше или 99,9% или больше.

Настоящее изобретение также предусматривает способ получения указанных кристаллических форм, предусматривающий один или более из следующих способов.

(1) Способ получения 1 кристаллической формы 1, предусматривающий следующие стадии:

соединение формулы I смешивают с растворителем с получением прозрачного раствора, а затем растворитель выпаривают с получением кристаллической формы 1, при этом растворитель выбран из группы, состоящей из метанола, смеси метанола и ацетона или водного раствора метанола;

способ получения 2 кристаллической формы 1, предусматривающий следующие стадии: соединение формулы I смешивают с метанолом с получением прозрачного раствора и растворитель добавляют к прозрачному раствору при перемешивании для осаждения твердого вещества с получением кристаллической формы 1, при этом растворитель выбран из группы, состоящей из ацетона, этилацетата, простого метил-трет-бутилового эфира или ацетонитрила;

способ получения 3 кристаллической формы 1, предусматривающий следующие стадии: соединение формулы I смешивают с метанолом с получением прозрачного раствора и прозрачный раствор добавляют к растворителю при перемешивании для осаждения твердого вещества с получением кристаллической формы 1, при этом растворитель выбран из группы, состоящей из воды или простого метил-трет-бутилового эфира;

способ получения 4 кристаллической формы 1, предусматривающий следующие стадии: соединение формулы I смешивают с растворителем с получением прозрачного раствора, охлаждают и осаждают кристаллы посредством перемешивания, при этом растворитель выбран из группы, состоящей из метанола, водного раствора метанола, смеси метанола и этилацетата, смеси метанола и простого метил-трет-бутилового эфира или смеси метанола и ацетонитрила.

В способе получения 1 кристаллической формы 1 температура для выпаривания растворителя предпочтительно составляет 10-40°C. Массо-объемное соотношение соединения формулы I и растворителя предпочтительно составляет 10 мг/(0,5-2,2 мл), например 10 мг/(0,5-2 мл), например 5 мг/1,0 мл, 10 мг/0,6 мл или 10 мг/1,2 мл. Если растворитель представляет собой смесь метанола и ацетона, то объемное соотношение метанола и ацетона предпочтительно составляет 1:(1,5-2,5), например 1:2; если растворитель представляет собой водный раствор метанола, то объемное соотношение метанола и воды предпочтительно составляет 6:(0,5-1,5), например 6:1.

В способе получения 2 кристаллической формы 1 смешивание можно осуществлять в условиях нагревания для облегчения растворения соединения формулы I. Температура смешивания предпочтительно составляет 45-55°C, например 50°C. В соответствии с общедоступными сведениями из уровня техники с целью обеспечения получения прозрачного раствора после достаточного растворения соединения формулы I можно осуществить горячее фильтрование. Массо-объемное соотношение соединения формулы I и метанола предпочтительно составляет 20 мг/(1,2-1,6 мл), например 20 мг/1,4 мл. Массо-объемное соотношение соединения формулы I и растворителя предпочтительно составляет 20 мг/(2-4 мл), например 20 мг/3 мл.

В способе получения 3 кристаллической формы 1 смешивание можно осуществлять в условиях нагревания для облегчения растворения соединения формулы I. Температура смешивания предпочтительно составляет 45-55°C, например 50°C. В соответствии с общедоступными сведениями из уровня техники с целью обеспечения получения прозрачного раствора после достаточного растворения соединения формулы I можно осуществить горячее фильтрование. Массо-объемное соотношение соединения формулы I и метанола предпочтительно составляет от 20 мг/1,2 мл до 20 мг/1,6 мл, например 20 мг/1,4 мл. Массо-объемное соотношение соединения формулы I и растворителя предпочтительно составляет 20 мг/(2,0-15 мл), например 20 мг/(2,5-12,0 мл), например 20 мг/3,0 мл, 20 мг/5,2 мл и 20 мг/11,2 мл.

В способе получения 4 кристаллической формы 1 смешивание можно осуществлять в условиях нагревания для облегчения растворения соединения формулы I, обычно с помощью нагревания в водяной бане, при этом температура смешивания предпочтительно составляет 45-70°C, например 50°C, или равна температуре образования флегмы. В соответствии с общедоступными сведениями из уровня техники с целью обеспечения получения прозрачного раствора после достаточного растворения соединения формулы I можно осуществить горячее фильтрование. Предпочтительно соединение формулы I смешивают с растворителем и нагревают до температуры образования флегмы с получением прозрачного раствора.

Предпочтительно способ получения 4 предусматривает следующие стадии: соединение формулы I смешивают с метанолом, нагревают до температуры образования флегмы с получением прозрачного раствора, охлаждают, кристаллизуют при перемешивании, фильтруют, промывают и высушивают.

Необязательно способ получения 4 дополнительно предусматривает стадию концентрирования. Например, часть растворителя может быть удалена посредством концентрирования после получения прозрачного раствора.

Предпочтительно концентрирование проводят при пониженном давлении, и степень вакуумирования в условиях пониженного давления может составлять, например, от 200 до 1500 Па, например от 500 до 1000 Па.

Температура концентрирования может составлять 20-35°C.

Предпочтительно время для нагревания с обратным холодильником составляет менее 4 ч, например не более 2 ч.

Предпочтительно содержание воды в метаноле составляет не более 10%, например не более 6%, на-

пример не более 5%, предпочтительно не более 1%, например, метанол является безводным.

Заданная температура охлаждения может составлять от 1 до 50°C, например от 4 до 50°C, например от 5 до 35°C или от 10 до 20°C.

Температура перемешивания для кристаллизации может составлять от 1 до 50°C, например от 4 до 50°C, например от 5 до 35°C или от 10 до 20°C.

Растворитель, используемый для промывания, может быть выбран из группы, состоящей из метанола, водного раствора метанола, смеси метанола и этилацетата, смеси метанола и простого метил-трет-бутилового эфира или смеси метанола и ацетонитрила, предпочтительно метанола, который может применяться для получения вышеуказанного прозрачного раствора.

Массо-объемное соотношение соединения формулы I и растворителя предпочтительно составляет 20 мг/(0,5-2,2 мл), например 20 мг/0,8 мл, 20 мг/1,0 мл, 20 мг/1,2 мл, 20 мг/1,4 мл, 20 мг/1,8 мл, 20 мг/2,2 мл. Если растворитель представляет собой метанол, то содержание влаги в нем предпочтительно составляет $\leq 10\%$; если растворитель представляет собой водный раствор метанола, то объемное соотношение метанола и воды предпочтительно составляет 7:(от 1,5 до 2,5), например 7:2; если растворитель представляет собой смесь метанола и этилацетата, то объемное соотношение метанола и этилацетата предпочтительно составляет 1:(от 1,5 до 2,5), например 1:2; если растворитель представляет собой смесь метанола и метил-трет-бутилового эфира, то объемное соотношение метанола и простого метил-трет-бутилового эфира предпочтительно составляет 4:(от 6 до 8), например 4:7; если растворитель представляет собой смесь метанола и ацетонитрила, то объемное соотношение метанола и ацетонитрила предпочтительно составляет 1:(от 0,5 до 1,5), например 1:1.

(2) Способ получения кристаллической формы 2, предусматривающий следующие стадии: соединение формулы I смешивают с растворителем и перемешивают в течение 2-6 дней, а взвесь кристаллов отделяют посредством разделения на твердое вещество и жидкую фазу с последующим высушиванием с получением кристалла, при этом растворитель выбран из группы, состоящей из воды, этилацетата, толуола, водного раствора ацетона, водного раствора ацетонитрила, смеси этанола и толуола или водного раствора метанола.

В способе получения кристаллической формы 2 соединение формулы I может представлять собой кристаллическую форму 1 и/или кристаллическую форму 6. Температура перемешивания предпочтительно составляет от 4 до 50°C. В соответствии с общедоступными сведениями из уровня техники в ходе перемешивания температуру смеси можно регулировать. Например, смесь можно перемешивать при 50°C в течение 2 ч, а затем при комнатной температуре в течение 2 дней. Массо-объемное соотношение соединения формулы I и растворителя предпочтительно составляет (12,5-40,0 мг)/мл, например 10 мг/0,5 мл, 10 мг/0,6 мл, 10 мг/0,8 мл или 199 мг/5 мл. Если растворитель представляет собой водный раствор ацетона, то объемное соотношение ацетона и воды предпочтительно составляет 2:1; если растворитель представляет собой водный раствор ацетонитрила, то объемное соотношение ацетонитрила и воды предпочтительно составляет от 2:1 до 5:1; если растворитель представляет собой смесь этанола и толуола, то объемное соотношение этанола и толуола предпочтительно составляет 1:1; если растворитель представляет собой водный раствор метанола, то объемное соотношение метанола и воды предпочтительно составляет 1:1. При разделении на твердое вещество и жидкую фазу можно использовать способы и условия, традиционные в данной области. Например, обычно можно использовать фильтрацию или фильтрацию после центрифугирования. Если для разделения на твердое вещество и жидкую фазу используют только фильтрацию, то фильтрация обычно представляет собой фильтрацию с откачкой. В процессе высушивания можно использовать способы и условия, традиционные в данной области. Указанный способ высушивания предпочтительно представляет собой вакуумное высушивание, а более предпочтительно вакуумное высушивание при комнатной температуре в течение периода времени от 10 до 16 ч.

(3) Способ получения 1 кристаллической формы 3, предусматривающий следующие стадии: соединение формулы I смешивают с тетрагидрофураном с получением прозрачного раствора и растворитель выпаривают с получением кристаллической формы 3.

Способ получения 2 кристаллической формы 3, предусматривающий следующие стадии: соединение формулы I смешивают с этанолом с получением прозрачного раствора, и растворитель выпаривают с получением кристаллической формы 3.

Способ получения 3 кристаллической формы 3, предусматривающий следующие стадии: соединение формулы I смешивают с водным раствором этанола с получением прозрачного раствора, и растворитель выпаривают при 60°C с получением кристаллической формы 3.

Способ получения 4 кристаллической формы 3, предусматривающий следующие стадии: соединение формулы I смешивают с растворителем и перемешивают, а затем взвесь кристаллов отделяют посредством разделения на твердое вещество и жидкую фазу с последующим высушиванием с получением кристаллической формы 3, при этом растворитель выбран из группы, состоящей из этанола, ацетона или водного раствора тетрагидрофурана.

Способ получения 5 кристаллической формы 3, предусматривающий следующие стадии: соединение формулы I смешивают с растворителем с получением прозрачного раствора, охлаждают, кристаллизуют посредством перемешивания с получением кристаллической формы 3, при этом растворитель вы-

бран из группы, состоящей из тетрагидрофурана или смеси метанола и тетрагидрофурана.

Способ получения 6 кристаллической формы 3, предусматривающий следующие стадии: кристаллическую форму 1 нагревают до 180-190°C, охлаждают до комнатной температуры с получением кристаллической формы 3; или кристаллическую форму 7 нагревают до 258°C и охлаждают до комнатной температуры с получением кристаллической формы 3.

В способе получения 1 кристаллической формы 3 температура выпаривания растворителя предпочтительно составляет 10-40°C. Массо-объемное соотношение соединения формулы I и тетрагидрофурана предпочтительно составляет 1 мг/(0,5-1,5 мл), например 1 мг:1 мл.

В способе получения 2 кристаллической формы 3 массо-объемное соотношение соединения формулы I и тетрагидрофурана предпочтительно составляет 5 мг/(2-4 мл), например, 5 мг/3 мл.

В способе получения 3 кристаллической формы 3 массо-объемное соотношение соединения формулы I и тетрагидрофурана предпочтительно составляет 10 мг/(1,0-1,4 мл), например 10 мг/1,2 мл. В водном растворе этанола объемное соотношение этанола и воды предпочтительно составляет 5:(0,5-1,5), например 5:1.

В способе получения 4 кристаллической формы 3 кристаллическая форма соединения формулы I предпочтительно представляет собой кристаллическую форму 1. Температура перемешивания предпочтительно составляет от 4 до 30°C, а время перемешивания предпочтительно составляет от 20 ч до 6 дней. Массо-объемное соотношение соединения формулы I и растворителя предпочтительно составляет 10 мг/(0,4-0,8 мл), например 10 мг/0,5 мл, 10 мг/0,8 мл, 200 мг/8 мл, 200 мг/10 мл или 201 мг/15 мл. Если растворитель представляет собой водный раствор тетрагидрофурана, то объемное соотношение тетрагидрофурана и воды предпочтительно составляет 1:0,5-1,5, например 1:1. При разделении на твердое вещество и жидкую фазу можно использовать способы и условия, традиционные в данной области. Например, обычно можно использовать фильтрацию или фильтрацию после центрифугирования. Если для разделения на твердое вещество и жидкую фазу используют только фильтрацию, то фильтрация обычно представляет собой фильтрацию с откачкой. В процессе высушивания можно использовать способы и условия, традиционные в данной области. Указанный способ высушивания предпочтительно представляет собой вакуумное высушивание, а более предпочтительно вакуумное высушивание при комнатной температуре в течение периода времени от 10 до 16 ч.

В конкретном варианте осуществления способа получения 4 кристаллической формы 3 201,0 мг соединения формулы I смешивают с 15 мл этанола с образованием суспензии, а смесь перемешивают при 800 об/мин в течение 20 ч при комнатной температуре с последующим фильтрованием с откачкой взвеси кристаллов для отделения твердого вещества, которое затем высушивают при 60°C в течение 1 ч с получением кристаллической формы 3.

В способе получения 5 кристаллической формы 3 смешивание можно осуществлять в условиях нагревания для облегчения растворения соединения формулы I, обычно с помощью нагревания в водяной бане. Температура смешивания предпочтительно составляет 45-55°C, например 50°C. В соответствии с общедоступными сведениями из уровня техники с целью обеспечения получения прозрачного раствора после достаточного растворения соединения формулы I можно осуществить горячее фильтрование. Заданная температура охлаждения предпочтительно составляет от 4 до 20°C. Массо-объемное соотношение соединения формулы I и ацетона предпочтительно составляет 20 мг/(0,4-5 мл). Если растворитель представляет собой смесь метанола и тетрагидрофурана, то объемное соотношение метанола и тетрагидрофурана предпочтительно составляет 1:(0,8-1,2), например 1:1.

(4) Способ получения 1 кристаллической формы 5, предусматривающий следующие стадии: соединение формулы I смешивают с ацетоном с получением прозрачного раствора, охлаждают, перемешивают и кристаллизуют с получением кристаллической формы 5.

Способ получения 2 кристаллической формы 5, предусматривающий следующие стадии: соединение формулы I смешивают с растворителем и перемешивают и взвесь кристаллов отделяют посредством разделения на твердое вещество и жидкую фазу с последующим высушиванием с получением кристаллической формы 5; или соединение формулы I смешивают с растворителем с добавлением затравочного кристалла кристаллической формы 5, перемешивают и взвесь кристаллов отделяют посредством разделения на твердое вещество и жидкую фазу с последующим высушиванием с получением кристаллической формы 5, при этом растворитель представляет собой простой метил-трет-бутиловый эфир или ацетон.

В способе получения 1 кристаллической формы 5 смешивание можно осуществлять в условиях нагревания для облегчения растворения соединения формулы I. Обычно выбирают способ нагревания в водяной бане. Температура смешивания предпочтительно составляет 45-55°C, например 50°C. В соответствии с общедоступными сведениями из уровня техники с целью обеспечения получения прозрачного раствора после достаточного растворения соединения формулы I можно осуществить горячее фильтрование. Заданная температура охлаждения предпочтительно составляет от 4 до 20°C. Массо-объемное соотношение соединения формулы I и ацетона предпочтительно составляет 20 мг/4-6 мл, например 20 мг/5 мл.

В способе получения 2 кристаллической формы 5 кристаллическая форма соединения формулы I

предпочтительно представляет собой кристаллическую форму 1. Необязательно может быть добавлена затравка кристаллической формы 5, и ее можно получить с помощью любого из способов получения кристаллической формы 5. Затравочный кристалл кристаллической формы 5 предпочтительно добавляют в количестве не более 2% от общей массы взвеси кристаллов. Температура перемешивания предпочтительно представляет собой комнатную температуру, а время перемешивания предпочтительно составляет от 1 до 6 дней. Массо-объемное соотношение соединения формулы I и растворителя предпочтительно составляет (18-22 мг)/мл, например (19,9-20 мг)/мл. Традиционные способы и условия из уровня техники можно применять в разделении на твердое вещество и жидкую фазу, и обычно можно применять фильтрацию или фильтрацию после центрифугирования. Если для разделения на твердое вещество и жидкую фазу применяют только фильтрацию, то фильтрация обычно представляет собой фильтрацию с откачкой. В процессе высушивания можно применять способы и условия, традиционные в данной области. Указанный способ высушивания предпочтительно представляет собой вакуумное высушивание, а более предпочтительно вакуумное высушивание при комнатной температуре в течение периода времени от 10 до 16 ч.

(5) Способ получения 1 кристаллической формы 6, предусматривающий следующие стадии: соединение формулы I смешивают со смесью толуола и метанола с получением прозрачного раствора и растворитель выпаривают при комнатной температуре с получением кристаллической формы 6.

Способ получения 2 кристаллической формы 6, предусматривающий следующие стадии: соединение формулы I смешивают с метанолом с получением прозрачного раствора, а прозрачный раствор и толуол смешивают при перемешивании для осаждения твердого вещества с получением кристаллической формы 6.

Способ получения 3 кристаллической формы 6, предусматривающий следующие стадии: соединение формулы I смешивают с толуолом и перемешивают в течение 16 ч или больше и взвесь кристаллов высушивают с получением кристаллической формы 6; или, после того как соединение формулы I смешивают с толуолом, добавляют затравку кристаллической формы 6 и перемешивают, а затем взвесь кристаллов высушивают с получением кристаллической формы 6.

В способе получения 1 кристаллической формы 6 массово-объемное соотношение соединения формулы I и смеси толуола и метанола предпочтительно составляет 10 мг/(0,3-0,5 мл), например 10 мг/0,4 мл. В смеси толуола и метанола объемное соотношение толуола и метанола предпочтительно составляет 1:(0,7-1,3), например 1:1. В соответствии с общедоступными сведениями из уровня техники способ смешивания может быть дополнен технологической операцией, представляющей собой ультразвуковое диспергирование с получением прозрачного раствора. Более того, после ультразвукового диспергирования для обеспечения получения прозрачного раствора можно дополнительно осуществить фильтрацию.

В способе получения 2 кристаллической формы 6 смешивание можно осуществлять в условиях нагревания для облегчения растворения соединения формулы I, предпочтительно при температуре 45-55°C. В соответствии с общедоступными сведениями из уровня техники с целью обеспечения получения прозрачного раствора после достаточного растворения соединения формулы I можно осуществить горячее фильтрование. Массово-объемное соотношение соединения формулы I и метанола предпочтительно составляет 20 мг/(1,2-1,6 мл), например 20 мг/1,4 мл. Массово-объемное соотношение соединения формулы I и толуола предпочтительно составляет 20 мг/(2,5-12,0 мл), например 20 мг/(3,0-11,2 мл).

В способе получения 3 кристаллической формы 6 кристаллическая форма соединения формулы I предпочтительно представляет собой кристаллическую форму 1. Необязательно может быть добавлена затравка кристаллической формы 6 и ее можно получить с помощью любого из способов получения кристаллической формы 6. Затравочный кристалл кристаллической формы 6 предпочтительно добавляют в количестве не более 2% от общей массы взвеси кристаллов. Температура перемешивания представляет собой комнатную температуру, а время перемешивания предпочтительно составляет от 16 до 24 ч. Массово-объемное соотношение соединения формулы I и растворителя предпочтительно составляет 5-15 мг/мл, например 10 мг/мл. В процессе высушивания можно применять способы и условия, традиционные в данной области. Указанный способ высушивания предпочтительно представляет собой вакуумное высушивание и более предпочтительно вакуумное высушивание при температуре от 50 до 60°C приблизительно в течение 1 ч.

(6) Способ получения 1 кристаллической формы 7, предусматривающий следующие стадии: соединение формулы I смешивают с этилацетатом, перемешивают в течение приблизительно 30 мин при 45-55°C, например при 50°C; взвесь кристаллов высушивают после разделения на твердое вещество и жидкую фазу с получением кристаллической формы 7.

Способ получения 2 кристаллической формы 7, предусматривающий следующие стадии: соединение формулы I смешивают со смесью N,N-диметилацетамида и толуола и высушивают после разделения на твердое вещество и жидкую фазу с получением кристаллической формы 7.

Способ получения 3 кристаллической формы 7, предусматривающий следующие стадии: кристаллическую форму 1 и/или кристаллическую форму 5 смешивают с водой и перемешивают, а взвесь кристаллов отделяют посредством разделения на твердое вещество и жидкую фазу с последующим высушиванием с получением кристаллической формы 7.

В способе получения 1 кристаллической формы 7 кристаллическая форма соединения формулы I предпочтительно представляет собой кристаллическую форму 1. Массо-объемное соотношение соединения формулы I и растворителя предпочтительно составляет (18-22 мг)/мл, например (19,9-20 мг)/мл. Традиционные способы и условия из уровня техники можно применять в разделении на твердое вещество и жидкую фазу, и обычно можно применять фильтрацию или фильтрацию после центрифугирования. Если для разделения на твердое вещество и жидкую фазу применяют только фильтрацию, то фильтрация обычно представляет собой фильтрацию с откачкой. В процессе высушивания можно применять способы и условия, традиционные в данной области. Указанный способ высушивания предпочтительно представляет собой вакуумное высушивание, а более предпочтительно вакуумное высушивание при 60°C приблизительно в течение 1 ч.

В способе получения 2 кристаллической формы 7 время перемешивания предпочтительно составляет приблизительно 1 ч. В смеси N,N-диметилацетамида и толуола объемное соотношение N,N-диметилацетамида и толуола предпочтительно составляет 1:(от 8 до 10), например 1:9. Традиционные способы и условия из уровня техники можно применять в разделении на твердое вещество и жидкую фазу, и обычно можно применять фильтрацию или фильтрацию после центрифугирования. Если для разделения на твердое вещество и жидкую фазу применяют только фильтрацию, то фильтрация обычно представляет собой фильтрацию с откачкой. В процессе высушивания можно применять способы и условия, традиционные в данной области.

В способе получения 3 кристаллической формы 7 температура перемешивания предпочтительно представляет собой комнатную температуру, а время перемешивания предпочтительно составляет приблизительно 24 ч.

В настоящем изобретении выпаривание растворителя можно осуществлять с помощью традиционных способов и условий в данной области, обычно посредством естественного испарения до сухого состояния, обычно в открытом сосуде.

Если не указано иное, способ получения каждой из кристаллических форм также может необязательно предусматривать стадию высушивания полученной в результате кристаллической формы. Высушивание предусматривает атмосферное высушивание или высушивание в вакууме. Температура вакуумного высушивания может составлять приблизительно 35°C или больше, например приблизительно 40°C или больше, приблизительно 45°C или больше или приблизительно 50°C или больше, например от приблизительно 40 до 60°C. Степень вакуумирования при вакуумном высушивании может составлять, например, от 200 до 1500 Па, например от 500 до 1000 Па.

В соответствии со способом получения каждой кристаллической формы в соответствии с настоящим изобретением соединение формулы I в качестве исходного материала может быть либо чистым продуктом, либо неочищенным продуктом, полученным с помощью известного способа или способа по настоящему изобретению. Если неочищенный продукт выбран в качестве исходного материала, то при смешивании исходного материала с растворителем для улучшения чистоты продукта можно добавить подходящее количество активированного угля.

Настоящее изобретение также предусматривает фармацевтическую композицию, которая содержит терапевтически и/или профилактически эффективное количество кристаллической формы по настоящему изобретению или кристаллической формы, полученной с помощью способа получения по настоящему изобретению, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное средство.

При этом кристаллическая форма может быть выбрана из одной или более групп, состоящих из кристаллической формы 1, кристаллической формы 2, кристаллической формы 3, кристаллической формы 5, кристаллической формы 6 и кристаллической формы 7.

Фармацевтически приемлемые вспомогательные средства (такие как носители, вспомогательные вещества и т.д.), которые можно применять в фармацевтической композиции по настоящему изобретению включают без ограничения ионообменные вещества, алюминий, стеарат алюминия, лецитин, самоэмульгирующуюся систему доставки лекарственных средств (SEDDS), например D- α -токоферилполиэтиленгликоль 1000 сукцинат, поверхностно-активное вещество, которое можно применять в фармацевтической лекарственной форме, например Tween, или в других подобных полимерных матрицах для доставки, сывороточный белок, например сывороточный альбумин человека, буферное вещество, например фосфат, глицин, сорбиновую кислоту, сорбат калия, смесь неполных глицеридов насыщенных жирных кислот, воду, соли или электролиты, например протаминсульфат, двузамещенный фосфат натрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соль цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещество на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрий карбоксиметилцеллюлозу, полиакрилат, воск, полиэтилен-полиоксипропиленовый блок-сополимер, полиэтилендиолы и ланолин. Также для улучшения доставки соединений формулы, описанной в настоящем изобретении можно успешно применять циклодекстрины, такие как α -циклодекстрин, β -циклодекстрин, γ -циклодекстрин или их химически модифицированные производные, например гидроксикалциклодекстрин, например 2-гидроксипропил- β -циклодекстрин, 3-гидроксипропил- β -циклодекстрин или другие растворимые производные циклодекстрина.

Более того, фармацевтическая композиция может дополнительно содержать или фактически не содержит другие формы соединения формулы I, такие как другие кристаллические и/или аморфные формы.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления фармацевтической композиции по настоящему изобретению, соотношение общего количества в молях кристаллической формы 1, кристаллической формы 2, кристаллической формы 3, кристаллической формы 5, кристаллической формы 6 и кристаллической формы 7 и общего количества в молях других форм соединения формулы I может составлять более 50:50, например 60:40 или больше, 70:30 или больше, 80:20 или больше, 90:10 или больше, 95:5 или больше, 99:1 или больше или 100:0. В качестве иллюстративного варианта осуществления в фармацевтической композиции по настоящему изобретению соотношение количества кристаллической формы 1 в молях и общего количества в молях кристаллической формы 2, кристаллической формы 3, кристаллической формы 5, кристаллической формы 6, кристаллической формы 7 и других форм соединения формулы I может составлять более 50:50, например, 60:40 или больше, 70:30 или больше, 80:20 или больше, 90:10 или больше, 95:5 или больше, 99:1 или больше или 100:0. В качестве альтернативы соотношение количества кристаллической формы 2 в молях и общего количества в молях кристаллической формы 1, кристаллической формы 3, кристаллической формы 5, кристаллической формы 6, кристаллической формы 7 и других форм соединения формулы I может составлять более 50:50, например 80:20 или больше, 90:10 или больше, 95:5 или больше, 99:1 или больше или 100:0.

В настоящем изобретении фармацевтическая композиция может быть в твердом или жидком состоянии, например твердые лекарственные формы для перорального применения, включающие таблетку, гранулу, порошок, пилюлю и капсулу; жидкие лекарственные формы для перорального применения, включающие раствор, сироп, суспензию, дисперсию и эмульсию; инъекционные составы, представляющие собой раствор, дисперсию и лиофилизированный состав. Составы могут быть подходящими для быстрого высвобождения, замедленного высвобождения или модифицированного высвобождения активного ингредиента. Состав может быть традиционным, диспергируемым, жевательным, растворяющимся во рту или легкоплавящимся составом. Путь введения предусматривает пероральное введение, внутривенную подкожную инъекцию, инъекцию в ткань, трансдермальное введение, ректальное введение, интраназальное введение и т.п.

Например, фармацевтическая композиция представлена в виде капсулы, содержащей терапевтически и/или профилактически эффективное количество кристаллической формы в соответствии с настоящим изобретением, Pearlitol 200 SD, бикарбонат натрия, лаурилсульфат натрия и натрий-кроскармеллозу.

Например, фармацевтическая композиция представлена в виде таблетки, а ее сердцевина содержит терапевтически и/или профилактически эффективное количество кристаллической формы по настоящему изобретению, маннит, микрокристаллическую целлюлозу, порошок бикарбоната натрия, безводную лимонную кислоту, натрий-кроскармеллозу, лаурилсульфат натрия, кросповидон, коллоидный диоксид кремния, стеарилфумарат натрия и воду, которая необязательно может присутствовать или отсутствовать.

Предпочтительно один или более ингредиентов в фармацевтической композиции измельчают и/или просеивают.

В соответствии с настоящим изобретением фармацевтическая композиция может дополнительно содержать один или более терапевтически или профилактически активных ингредиентов в дополнение к различным формам, описанным выше для соединения формулы I. Если композиция по настоящему изобретению содержит такой активный ингредиент, то вышеуказанные различные формы соединений формулы I и дополнительные активные ингредиенты могут быть обеспечены за счет уровня дозирования, составляющего от приблизительно 1 до 100%, более предпочтительно от приблизительно 5 до 95%, который обычно назначают схеме лечения с одним лекарственным препаратом. Дополнительный активный ингредиент можно вводить как часть схемы введения нескольких доз отдельно от различных форм соединений формулы I по настоящему изобретению. Необязательно дополнительный активный ингредиент может быть частью единичной лекарственной формы, которую смешивают с различными формами, описанными выше для соединения формулы I по настоящему изобретению в одной композиции.

Фармацевтические композиции можно получать с помощью традиционных способов, известных специалистам в данной области техники. Например, одну или более кристаллических форм по настоящему изобретению можно смешивать с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными средствами и другим компонентом который необязательно присутствует. В качестве примера твердый состав можно получать с помощью способа, например, прямого смешивания, грануляции и т.п.

Настоящее изобретение также предусматривает способ лечения или предупреждения заболевания или состояния, предусматривающий введение субъекту эффективного количества кристаллической формы или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также предусматривает способ модулирования (например, ингибирование, антагонизм, агонизм) в отношении киназной активности, предусматривающий приведение в контакт киназы с кристаллической формой или фармацевтической композицией, описанными в данном документе.

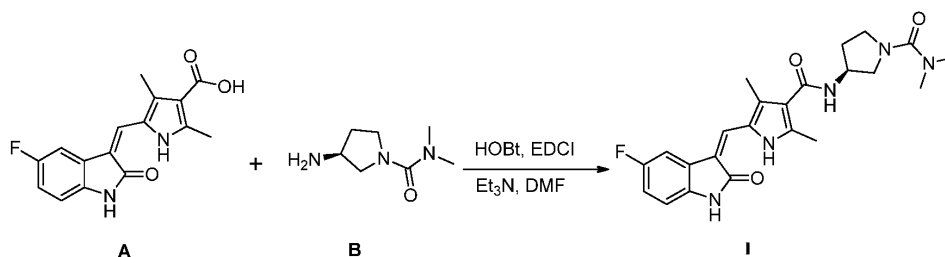
Настоящее изобретение также предусматривает применение кристаллической формы или фармацевтической композиции в получении лекарственного средства. Лекарственное средство можно приме-

нять для модулирования киназной активности у субъекта, нуждающегося в этом. В качестве альтернативы лекарственное средство можно применять для лечения или предупреждения заболевания или состояния.

Предпочтительно заболевание или состояние может представлять собой любое из заболеваний или состояний, опосредованных киназой (например, одной или более, выбранными из VEGFR, PDGFR, Flt-3, KIT, RET или CSF1R). Заболевание или состояние может представлять собой рак, который представляет собой, например, почечно-клеточную карциному, стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта, опухолевое или пролиферативное нарушение.

Настоящее изобретение также предусматривает способ повышения эффективности сунитиниба или его производного или снижения его побочных эффектов (например, нейтропении и/или усталости, обусловленной токсичностью), предусматривающий введение эффективного количества кристаллической формы или фармацевтической композиции по настоящему изобретению субъекту вместо сунитиниба или его производного.

Настоящее изобретение также предусматривает способ получения соединения формулы I, предусматривающий следующую реакцию:



где HOBT представляет собой гидроксибензотриазол, EDCI представляет собой 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид, Et₃N представляет собой триэтиламин и DMF представляет собой N,N-диметилформамид.

Молярное соотношение соединения A и B может составлять 1:1-1:3, например 1:1-1:1,5, например 1:1,2.

Молярное соотношение соединения A и триэтиламина может составлять 1:1-1:10, например 1:5.

Молярное соотношение соединения A и EDCI может составлять 1:1-1:3, например 1:1,2-1:1,8, например 1:1,5.

Предпочтительно реакцию осуществляют в инертной атмосфере (например, в атмосфере азота).

Предпочтительно температура реакции может составлять 5-45°C, например 20-30°C.

Предпочтительно после завершения реакции в реакционную смесь добавляют эфирный растворитель, например простой метил-трет-бутиловый эфир, перемешивают, фильтруют и осадок на фильтре промывают простым метил-трет-бутиловым эфиром.

Предпочтительно продукт, промытый простым метил-трет-бутиловым эфиром, смешивают с метанолом или его водным раствором, например с безводным метанолом, и нагревают до температуры образования флегмы.

Время нагревания с обратным холодильником предпочтительно составляет не более 2 ч, например от 0,5 до 1 ч.

Предпочтительно после нагревания с обратным холодильником реакционную смесь охлаждают до 10-20°C, перемешивают в течение 1-3 ч и фильтруют.

Предпочтительно осадок на фильтре промывают метанолом, например охлажденным метанолом, и высушивают с получением исходного продукта, представляющего собой соединение формулы I. Высушивание предусматривает атмосферное высушивание или вакуумное высушивание. Температура вакуумного высушивания может составлять приблизительно 35°C или больше, например приблизительно 40°C или больше, приблизительно 45°C или больше или приблизительно 50°C или больше, например от приблизительно 40 до 60°C. Степень вакуумирования при вакуумном высушивании может составлять, например, от 200 до 1500 Па, например от 500 до 1000 Па.

Объяснение и определение терминов.

Термин "субъект" относится к животному, например млекопитающему, включая без ограничения приматов, например человека, корову, овцу, козу, лошадь, собаку, кошку, кролика, крысу, мышь и т.п. В одном варианте осуществления настоящего изобретения "субъект" относится к человеку.

Термин "приблизительно" означает, что в соответствии с настоящим изобретением описанное числовое значение может включать диапазон $\pm 20\%$, например $\pm 10\%$, например ± 5 , ± 1 , $\pm 0,5$ или $\pm 0,1\%$, конкретного числового значения для реализации технического решения настоящего изобретения.

В настоящем изобретении термин "кристаллическая форма" понимают не только как "кристаллический тип" или "кристаллическая структура"; в техническом решении "кристаллическую форму" можно дополнительно понимать как "вещество, характеризующееся конкретной кристаллической структурой" или "кристалл, имеющий конкретный тип кристаллической структуры".

В настоящем изобретении "кристаллическую форму" подтверждают с помощью характеристики дифракционной рентгенограммы, что показано в данном документе. Специалисту в данной области техники будет понятно, что погрешность эксперимента в данном случае зависит от условий инструмента, способа получения образца и чистоты образца. В частности, специалистам в данной области техники хорошо известно, что дифракционные рентгенограммы обычно будут варьироваться в зависимости от различных условий инструмента. Кроме того, экспериментальная ошибка угла пика обычно составляет 5% или меньше, соответственно погрешность таких значений угла также следует учитывать и обычно допускается погрешность $\pm 0,2^\circ$. Кроме того, экспериментальные факторы, например высота образца, могут обуславливать общее смещение угла пика, поэтому некоторое смещение обычно может допускаться. Таким образом, специалистам в данной области техники будет понятно, что любая кристаллическая форма, имеющая такие же или подобные признаки, как, например, характеристические пики на дифрактограмме по настоящему изобретению, находится в пределах объема настоящего изобретения.

Термин "безводный" означает, что продукт содержит не более 3,0%, например не более 1,5%, например не более 1%, по массе воды согласно термогравиметрическому анализу (TGA).

В настоящем изобретении "комнатная температура" представляет собой комнатную температуру в традиционном смысле согласно данной области и обычно составляет от 10 до 30°C.

В настоящем изобретении "взвесь кристаллов" означает "перенасыщенный раствор, содержащий соединение формулы I" (т.е. раствор, содержащий нерастворимое твердое вещество).

"Фармацевтически приемлемый" означает, что лекарственное средство присутствует в форме или количестве, которые не оказывают отрицательное влияние на субъекта, которому его вводят.

В настоящем изобретении, если не указано иное, параметры и параметры способа детекции для каждого инструмента выявления являются следующими:

(1) порошковый рентгеновский дифрактометр (XRD) и высокотемпературный XRD, дифрактометр Bruker D8 Advance; технические характеристики: излучение $K\alpha$ (40 кВ, 40 мА) с длиной волны медной мишени, составляющей 1,54 Å, θ -2 θ гониометр, монохроматор Mo, детектор Lynxeye; стандартный материал: Al_2O_3 ; программное обеспечение для сбора данных: Diffrac Plus XRD Commander; программное обеспечение для анализа: MDI Jade 6; параметры способа: угол детекции 3-40° 2 θ /3-30° 2 θ (высокотемпературный XRD); длина шага, 0,02° 2 θ ; скорость, 0,15 с-стадия-1; вес образца, подлежащего детекции >2 мг.

(2) Дифференциальный термический сканер (DSC), TA Instruments Q200 DSC; управляющее программное обеспечение: Thermal Advantage; аналитическое программное обеспечение: Universal Analysis; емкость для образца: алюминиевый тигель; количество образца, подлежащее детекции: 0,5-5 мг; защитный газ: азот; скорость потока газа: 40 мл/мин; способ детекции: температуру повышают со скоростью 10°C/мин, а затем повышают до 300°C после установления равновесия при 20°C.

(3) Термогравиметрический анализатор (TGA), TA Instruments Q500 TGA; управляющее программное обеспечение: Thermal Advantage; программное обеспечение для анализа: Universal Analysis; емкость для образца: платиновый тигель; количество образца, подлежащее детекции: 1-10 мг; защитный газ: азот; скорость потока газа: 40 мл/мин; способ детекции: высокое разрешение 3.0 (Hi-Res чувствительность 3.0), температуру повышают со скоростью 10°C/мин до 350°C.

(4) Динамическая адсорбция воды (DVS), TA Instruments Q5000 TGA; управляющее программное обеспечение: Thermal Advantage; программное обеспечение для анализа: Universal Analysis; емкость для образца: платиновый тигель; количество образца, подлежащее детекции: 1-10 мг; защитный газ: азот; скорость потока газа: 10 мл/мин; способ выявления: установление равновесия при 25°C, влажность: 0%, изотермическая обработка: 90 мин, изменение массы, подлежащее детекции: от 0% RH до 80% RH. Критерий: негигроскопичный - не более 0,2%; слабо гигроскопичный - более 0,2%, но не более 2,0%; высокогигроскопичный - выше 2%, но не выше 15%; чрезвычайно высоко гигроскопичный - выше 15%.

(5) Высокотемпературный поляризационный микроскоп (PLM), XP-500E; Shanghai Changfang Optical Instrument Co., Ltd.

(6) Определение растворимости: способ визуального осмотра, предусматривающий следующий конкретный процесс: известное количество образца взвешивают при 25°C, постепенно добавляют растворитель, перемешивают или дополняют воздействием ультразвука до тех пор, пока образец не растворится до чистоты, наблюдаемой визуально; количество использованного растворителя записывают. Если образец все еще не растворяется при определенной концентрации, то его растворимость выражают как "< определенной концентрации".

Критерий: очень легко растворимый - более 1 г/мл; легко растворимый - более 100 мг/мл, но менее или равно 1 г/мл; растворимый - более 33,3 мг/мл, но менее или равно 100 мг/мл; более чем слабо растворимый - более 10 мг/мл, но менее или равно 33,3 мг/мл; слабо растворимый - более 1 мг/мл, но менее или равно 10 мг/мл; очень слабо растворимый - более 0,1 мг/мл, но менее или равно 1 мг/мл; практически нерастворимый или нерастворимый - менее 0,1 мг/мл.

На основе общедоступных сведений из уровня техники вышеуказанные предпочтительные условия можно необязательно объединять с получением других предпочтительных вариантов осуществления на-

стоящего изобретения.

Все реагенты и исходные материалы, используемые в настоящем изобретении, являются коммерчески доступными.

Полезные эффекты.

Кристаллические формы в соответствии с настоящим изобретением характеризуются надлежащей стабильностью и химической стабильностью. Снижение чистоты основного ингредиента в стабильных экспериментальных условиях составляет менее 2%. Кроме того, кристаллические формы по настоящему изобретению характеризуются улучшенными фармацевтическими свойствами, фармакокинетическими свойствами, накоплением в тканях и стабильностью (например, стабильностью при размалывании), обладая тем самым хорошей перспективой в отношении фармацевтических применений. Неожиданно авторами настоящего изобретения также было обнаружено, что кристаллическая форма 2 характеризуется надлежащей стабильностью и гигроскопичностью. Кроме того, в дополнение к ее отличной стабильности и улучшенной гигроскопичности кристаллическая форма 1 может дополнительно обеспечивать хорошие общие показатели в других аспектах, обладая таким образом отличными свойствами в отношении образования лекарственных средств. Также кристаллическая форма 1 и форма 2 характеризуются наиболее высокой растворимостью в метаноле. Кроме того, способ получения кристаллических форм, описанный в настоящем изобретении, например способ получения кристаллической формы 1 из метанола, может давать кристаллические формы соединения формулы I с надлежащим выходом и высоким значением чистоты. Также способы получения в соответствии с настоящим изобретением являются подходящими для крупномасштабного производства.

Описание графических материалов

На фиг. 1 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 1.

На фиг. 2 показан снимок кристаллической формы 1, сделанный с помощью поляризационного микроскопа.

На фиг. 3 показана термограмма, полученная с помощью термogrавиметрического анализа кристаллической формы 1.

На фиг. 4 показана термограмма, полученная с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы 1.

На фиг. 5 показана изотерма динамической сорбции паров кристаллической формы 1.

На фиг. 6 показан ¹H-ЯМР спектр соединения формулы I по настоящему изобретению. Кроме того, все ¹H-ЯМР спектры образцов кристаллических форм 1, 2, 3, 5, 6 и 7 приведены в соответствии с фиг. 6.

На фиг. 7 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 2.

На фиг. 8 показан снимок кристаллической формы 2, сделанный с помощью поляризационного микроскопа.

На фиг. 9 показана термограмма, полученная с помощью термogrавиметрического анализа кристаллической формы 2.

На фиг. 10 показана термограмма, полученная с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы 2.

На фиг. 11 показана изотерма динамической сорбции паров кристаллической формы 2.

На фиг. 12 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 3.

На фиг. 13 показан снимок кристаллической формы 3, сделанный с помощью поляризационного микроскопа.

На фиг. 14 показана термограмма, полученная с помощью термogrавиметрического анализа кристаллической формы 3.

На фиг. 15 показана термограмма, полученная с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы 3.

На фиг. 16 показана изотерма динамической сорбции паров кристаллической формы 3.

На фиг. 17 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 5.

На фиг. 18 показан снимок кристаллической формы 5, сделанный с помощью поляризационного микроскопа.

На фиг. 19 показана термограмма, полученная с помощью термogrавиметрического анализа кристаллической формы 5.

На фиг. 20 показана термограмма, полученная с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы 5.

На фиг. 21 показана изотерма динамической сорбции паров кристаллической формы 5.

На фиг. 22 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 6.

На фиг. 23 показан снимок кристаллической формы 6, сделанный с помощью поляризационного микроскопа.

На фиг. 24 показана термограмма, полученная с помощью термogrавиметрического анализа кристаллической формы 6.

На фиг. 25 показана термограмма, полученная с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы 6.

На фиг. 26 показана изотерма динамической сорбции паров кристаллической формы 6.

На фиг. 27 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 7.

На фиг. 28 показан снимок кристаллической формы 7, сделанный с помощью поляризационного микроскопа.

На фиг. 29 показана термограмма, полученная с помощью термогравиметрического анализа кристаллической формы 7.

На фиг. 30 показана термограмма, полученная с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы 7.

На фиг. 31 показана изотерма динамической сорбции паров кристаллической формы 7.

На фиг. 32 показана кривая изотермической адсорбции кристаллической формы 1.

На фиг. 33 показана кривая изотермической адсорбции кристаллической формы 2.

На фиг. 34 показана кривая изотермической адсорбции кристаллической формы 3.

На фиг. 35 показана кривая изотермической адсорбции кристаллической формы 5.

На фиг. 36 показана кривая изотермической адсорбции кристаллической формы 6.

На фиг. 37 показана кривая изотермической адсорбции кристаллической формы 7.

На фиг. 38 показана рентгенограмма XRD стабильности кристаллов кристаллической формы 1.

На фиг. 39 показана термограмма DSC стабильности кристаллов кристаллической формы 1.

На фиг. 40 показана рентгенограмма XRD стабильности кристаллов кристаллической формы 2.

На фиг. 41 показана термограмма DSC стабильности кристаллов кристаллической формы 2.

На фиг. 42 показана рентгенограмма XRD стабильности кристаллов кристаллической формы 3.

На фиг. 43 показана термограмма DSC стабильности кристаллов кристаллической формы 3.

На фиг. 44 показана рентгенограмма XRD стабильности кристаллов кристаллической формы 5.

На фиг. 45 показана термограмма DSC стабильности кристаллов кристаллической формы 5.

На фиг. 46 показана рентгенограмма XRD стабильности кристаллов кристаллической формы 6.

На фиг. 47 показана термограмма DSC стабильности кристаллов кристаллической формы 6.

На фиг. 48 показана рентгенограмма XRD стабильности кристаллов кристаллической формы 7.

На фиг. 49 показано превращение кристаллической формы 1, кристаллической формы 2, кристаллической формы 3 и кристаллической формы 7 в кристаллическую форму 2 в ацетоне, этилацетате, метаноле или воде.

На фиг. 50 показано превращение кристаллической формы 1, кристаллической формы 2, кристаллической формы 3 и кристаллической формы 7 в кристаллическую форму 3 в тетрагидрофуране (THF).

На фиг. 51 показано сравнение рентгенограммы XRD между кристаллической формой 1 и кристаллической формой 2, где верхняя линия спектра представляет собой кристаллическую форму 1 и нижняя линия спектра представляет собой кристаллическую форму 2.

На фиг. 52 показана зависимость между площадью пика при 2θ , составляющем $10,1^\circ$, и весовым процентом кристаллической формы 2 в кристаллической форме 1.

На фиг. 53 показано сравнение рентгенограммы XRD кристаллической формы 1 до и после размалывания, где верхняя линия спектра представляет собой рентгенограмму XRD до размалывания и нижняя линия спектра представляет собой рентгенограмму XRD после размалывания.

Примеры

Настоящее изобретение будет дополнительно проиллюстрировано с помощью следующих примеров, что не следует истолковывать как ограничение объема настоящего изобретения примерами. В экспериментальных способах следующих примеров, где конкретные условия не были дополнительно описаны, они могут быть выбраны из общепринятых способов и условий, или тех, которые описаны в коммерчески доступных инструкциях.

Если не указано иное, информация, параметры инструментов для детекции и способы, применяемые в следующих примерах и примерах эффектов, являются следующими:

(1) порошковый рентгеновский дифрактометр (XRD) и высокотемпературный XRD, дифрактометр Bruker D8 Advance; технические характеристики: излучение $K\alpha$ (40 кВ, 40 мА) с длиной волны медной мишени, составляющей $1,54 \text{ \AA}$, θ - 2θ гониометр, монохроматор Mo, детектор Lynxeye; стандартный материал: Al_2O_3 ;

программное обеспечение для сбора данных: Diffrac Plus XRD Commander; программное обеспечение для анализа: MDI Jade 6;

параметры способа: угол детекции $3\text{--}40^\circ$ $2\theta/3\text{--}30^\circ$ 2θ (высокотемпературный XRD); длина шага, $0,02^\circ$ 2θ ; скорость, $0,15$ с/стадия; вес образца, подлежащего детекции >2 мг.

(2) Дифференциальный термический сканер (DSC), TA Instruments Q200 DSC; управляющее программное обеспечение: Thermal Advantage; аналитическое программное обеспечение: Universal Analysis; емкость для образца: алюминиевый тигель; количество образца, подлежащее детекции: $0,5\text{--}5$ мг; защитный газ: азот; скорость потока газа: 40 мл/мин; способ детекции: температуру повышают со скоростью $10^\circ\text{C}/\text{мин}$, а затем повышают до 300°C после установления равновесия при 20°C .

(3) Термогравиметрический анализатор (TGA), TA Instruments Q500 TGA; управляющее программное

обеспечение: Thermal Advantage; программное обеспечение для анализа: Universal Analysis; емкость для образца: платиновый тигель; количество образца, подлежащее детекции: 1-10 мг; защитный газ: азот; скорость потока газа: 40 мл/мин; способ детекции: высокое разрешение 3.0 (Hi-Res чувствительность 3.0), температуру повышают со скоростью 10°C/мин до 350°C.

(4) Динамическая адсорбция воды (DVS), TA Instruments Q5000 TGA; управляющее программное обеспечение: Thermal Advantage; программное обеспечение для анализа: Universal Analysis; емкость для образца: платиновый тигель; количество образца, подлежащее детекции: 1-10 мг; защитный газ: азот; скорость потока газа: 10 мл/мин; способ выявления: установление равновесия при 25°C, влажность: 0%, изотермическая обработка: 90 мин, изменение массы, подлежащее детекции: от 0% RH до 80% RH.

Критерий: негигроскопичный - не более 0,2%; слабо гигроскопичный - более 0,2%, но не более 2,0%; высокогигроскопичный - выше 2%, но не выше 15%; чрезвычайно высоко гигроскопичный - выше 15%.

(5) Высокотемпературный поляризационный микроскоп (PLM), XP-500E; Shanghai Changfang Optical Instrument Co., Ltd.

(6) Определение растворимости: способ, визуального осмотра, предусматривающий следующий конкретный процесс: известное количество образца взвешивают при 25°C, постепенно добавляют растворитель, перемешивают или дополняют воздействием ультразвука до тех пор, пока образец не растворится до чистоты, наблюдаемой визуально; количество использованного растворителя записывают. Если образец все еще не растворяется при определенной концентрации, то его растворимость выражают как "< определенной концентрации".

Критерий: очень легко растворимый - более 1 г/мл; легко растворимый - более 100 мг/мл, но не менее или равно 1 г/мл; растворимый - более 33,3 мг/мл, но не менее или равно 100 мг/мл; более чем слабо растворимый - более 10 мг/мл, но не менее или равно 33,3 мг/мл; слабо растворимый - более 1 мг/мл, но не менее или равно 10 мг/мл; очень слабо растворимый - более 0,1 мг/мл, но не менее или равно 1 мг/мл; практически нерастворимый или нерастворимый - менее 0,1 мг/мл.

(7) Аппарат для ядерного магнитного резонанса (ЯМР), Bruker Ascend 500; тип детекции: ядерный магнитный спектр протонов; возбуждение по всем частотам, ширина спектра: 30 ppm одиночный импульс, сканирование при угле возбуждения 30° 16 раз, цифровая ортогональная детекция, контроль температуры: 298K.

(8) Высокоэффективная жидкостная хроматография (HPLC), Ultimate 3000; цель теста: тест растворимости (способ площадей), сопутствующие вещества (способ нормализации площадей).

Параметры способа являются следующими.

Хроматографическая колонка: Shimadzu shim-pack VP-ODS (150 л×4,6), Waters symmetry C18 (3,9×150 мм 5 мкм); температура колонки: 25°C; скорость потока: 1,0 мл/мин; длина волны детекции: 214 нм; объем вводимой пробы: 10 мкл; время прогона: 20 мин; образец растворителя: ACN; концентрация впрыскиваемого раствора: 0,2 мг/мл.

Подвижная фаза: подвижная фаза А, H₂O:CAN:H₃PO₄=90:10:0,1, подвижная фаза В: H₂O:CAN:H₃PO₄=10:90:0,1; градиент элюирования показан в табл. 7 ниже.

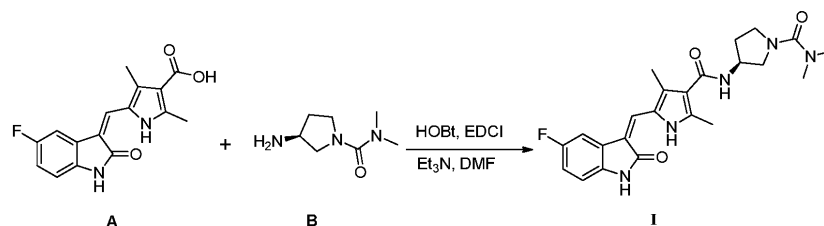
Таблица 7

Время (мин)	А (%)	В (%)
0	90	10
10	0	100
15	0	100
15,1	90	10
20	Остановка	

В следующих примерах "выпаривание растворителя" относится к естественному испарению растворителя до сухого состояния в открытом сосуде; "комнатная температура" означает температуру от 10 до 30°C (от 30 до 70% RH); "взвесь кристаллов" относится к перенасыщенному раствору соединения формулы I, описанному в данном документе; "в течение ночи" относится к периоду времени, охватывающему вечер, обычно от 10 до 16 ч.

В следующих иллюстративных таблицах "NA" означает "не применимо" или "не использовали".

Пример получения.



Соединение А (13,00 кг, 1 экв.) добавляли к DMF (97,8 кг) в реакторе в атмосфере азота при 20-30°C. Затем триэтиламин ("TEA", 21,88 кг, 5 экв.), гидроксibenзотриазол ("HOBt", 8,78 кг, 1,5 экв.),

1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид ("EDCI", 12,42 кг, 1,5 экв.) и соединение В (10,1 кг, 1,2 экв.) добавляли в реактор в атмосфере азота при 20-30°C. Смесь перемешивали в течение 22 ч в атмосфере азота при 20-30°C. После завершения реакции реакционную смесь переносили в чистый контейнер и взвешивали (163,8 кг).

Приблизительно 1/4 реакционной смеси (40,90 кг) добавляли в реактор, а затем к реакционной смеси добавляли простой метил-трет-бутиловый эфир ("MTBE", 62,8 кг) при 10-20°C. Полученную в результате суспензию перемешивали при 10-20°C в течение 2 ч и фильтровали. Оставшиеся 3/4 реакционного раствора обрабатывали аналогичным образом. Осадки на фильтре объединяли и промывали с помощью MTBE (46,2 кг).

Часть объединенных твердых веществ (20,0 кг) добавляли к безводному метанолу (74,2 кг) и полученную смесь нагревали до температуры образования флегмы в течение 45 мин. Затем реакционную смесь охлаждали до 10-20°C в течение 1-2 ч, а затем непрерывно перемешивали при 10-20°C в течение 1,5 ч. Полученную в результате суспензию фильтровали. Другие материалы, промытые с помощью MTBE, обрабатывали аналогичным образом. Осадки на фильтре объединяли и промывали с помощью охлажденного метанола (44,2 кг). Влажный неочищенный продукт высушивали при пониженном давлении (500-1000 Па) при 50°C в течение 13 ч, а затем высушивали при 76°C в течение 23 ч с получением приблизительно 12 кг исходного продукта соединения формулы I.

Пример 1. Способ получения 1 кристаллической формы 1 соединения формулы I.

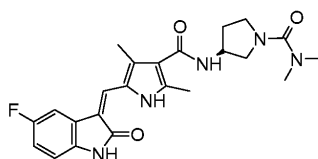
5 мг соединения формулы I смешивали с одним растворителем или 10 мг соединения формулы I смешивали с растворителем 1 и растворителем 2 с получением прозрачного раствора, который естественным путем выпаривали до сухого состояния при соответствующей температуре с получением кристаллической формы 1. Конкретные параметры получения показаны в табл. 8 ниже.

Таблица 8

Температура	Растворитель 1	Растворитель 2	Растворитель 1/растворитель 2 (мл)	Результат анализа
Комнатная температура	Метанол	NA	1,0	Кристаллическая форма 1
40°C	Метанол	NA	1,0	Кристаллическая форма 1
Комнатная температура	Метанол	Ацетон	0,2/0,4	Кристаллическая форма 1
40°C	Метанол	Вода	1,2/0,2	Кристаллическая форма 1

С помощью детекции было установлено, что все продукты, полученные с помощью способов получения, описанных выше, представляют собой кристаллическую форму 1. Порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 1 показана на фиг. 1, а подробные данные ее порошковой рентгеновской дифрактограммы показаны в табл. 1 выше. Микроснимок кристаллической формы 1 в поляризованном свете показан на фиг. 2, который показывает, что кристаллическая форма 1 представляет собой тонкий стержневидный кристалл. Кристаллическая форма 1 характеризуется термограммой, полученной с помощью термогравиметрического анализа, показанной на фиг. 3, которая показывает, что кристаллическая форма 1 характеризуется потерей массы, составляющей 2,6% при температуре до 170°C, и представляет собой безводное вещество с температурой разложения, составляющей приблизительно 320°C; кристаллическая форма 1 характеризуется термограммой, полученной с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии, показанной на фиг. 4, которая показывает экзотермический пик при 150-170°C, подтвержденный с помощью XRD как экзотермический пик превращения кристалла. Кристаллическую форму 1 превращали в кристаллическую форму 3, а температура плавления кристаллической формы 1 составляет 260°C. Кристаллическая форма 1 характеризуется изотермой динамической адсорбции влаги, показанной на фиг. 5, которая показывает изменение массы, составляющее 2,8% в диапазоне от 0% RH до 80% RH.

¹H-ЯМР спектр соединения формулы I и кристаллической формы 1 показан на фиг. 6, что подтверждает химическую структуру, показанную в формуле I.



Формула I

Результаты теста растворимости показали, что растворимость кристаллической формы 1 в традиционных растворителях при 25°C является следующей:

растворимость в метаноле составляла от 5 до 12,5 мг/мл;

растворимость в этаноле составляла от 1 до 2,5 мг/мл;

растворимость в воде составляла <1 мг/мл;

растворимость в ацетоне составляла от 1 до 2,5 мг/мл;
 растворимость в этилацетате составляла <1 мг/мл;
 растворимость в простом метил-трет-бутиловом эфире составляла <1 мг/мл;
 растворимость в тетрагидрофуране составляла от 1 до 2,5 мг/мл;
 растворимость в ацетонитриле составляла <1 мг/мл;
 растворимость в толуоле составляла <1 мг/мл;
 растворимость в н-гептане составляла <1 мг/мл.

Пример 2. Способ получения 2 и способ получения 3 кристаллической формы 1 соединения формулы I.

20 мг соединения формулы I смешивали с 1,4 мл метанола, нагревали до 50°C для растворения, а затем осуществляли горячее фильтрование с получением прозрачного раствора. Технологическую операцию добавления растворителя 2 к раствору, полученному в результате растворения, при перемешивании регистрировали в качестве положительного добавления (соответствующего способу получения 2), а технологическую операцию добавления прозрачного раствора к растворителю 2 при перемешивании регистрировали в качестве обратного добавления (соответствующего способу получения 3). Перемешивание продолжали после осаждения твердого вещества до его полного осаждения с получением кристаллической формы 1. Конкретные параметры получения показаны в табл. 9 ниже.

Таблица 9

Способ добавления	Растворитель 1	Растворитель 2	Растворитель 1/ растворитель 2 (мл)	Результат анализа
Положительное добавление	Метанол	Ацетон	1,4/3,0	Кристаллическая форма 1
Положительное добавление	Метанол	Этилацетат	1,4/3,0	Кристаллическая форма 1
Положительное добавление	Метанол	Простой метил-трет-бутиловый эфир	1,4/3,0	Кристаллическая форма 1
Положительное добавление	Метанол	Ацетонитрил	1,4/3,0	Кристаллическая форма 1
Обратное добавление	Метанол	Вода	1,4/5,2	Кристаллическая форма 1
Обратное добавление	Метанол	Простой метил-трет-бутиловый эфир	1,4/11,2	Кристаллическая форма 1

С помощью детекции было установлено, что все продукты, полученные с помощью способов получения, описанных выше, представляют собой кристаллическую форму 1, а результаты детекции в XRD, PLM, TGA, DSC, DVS, ¹H-NMR и растворимости были такими же, как в примере 1.

Пример 3. Способ получения 4 кристаллической формы 1 соединения формулы I.

20 мг соединения формулы I смешивали с соответствующим растворителем в водяной бане при 50°C, а затем фильтровали в горячем состоянии с получением прозрачного раствора, который естественным путем охлаждали до 4°C, перемешивали и кристаллизовали для осаждения твердого продукта с тем, чтобы получить кристаллическую форму 1. Конкретные параметры получения показаны в табл. 10 ниже.

Таблица 10

Температура кристаллизации	Растворитель 1	Растворитель 2	Растворитель 1/растворитель 2 (мл)	Результат анализа
4°C	Метанол	NA	1,4	Кристаллическая форма 1
4°C	Метанол	Вода	1,4/0,4	Кристаллическая форма 1
4°C	Метанол	Этилацетат	0,4/0,8	Кристаллическая форма 1
4°C	Метанол	Простой метил-трет-бутиловый эфир	0,8/1,4	Кристаллическая форма 1
4°C	Метанол	Ацетонитрил	0,4/0,4	Кристаллическая форма 1

С помощью детекции было установлено, что все продукты, полученные с помощью способов получения, описанных выше, представляют собой кристаллическую форму 1, а результаты детекции в XRD, PLM, TGA, DSC, DVS, ¹H-NMR и растворимости были такими же, как в примере 1.

Пример 4. Способ получения 4 кристаллической формы 1 соединения формулы I.

Исходный продукт соединения формулы I (2,0 кг), безводный метанол (72,0 кг) и активированный уголь (0,20 кг) добавляли в реактор и нагревали до температуры образования флегмы в течение 1,5 ч. Реакционный раствор фильтровали и фильтрат нагревали до температуры образования флегмы в течение 40 мин. В отношении полученного раствора осуществляли горячее фильтрование в реакторе, а затем рас-

твор концентрировали при пониженном давлении (500-1000 Па) в течение приблизительно 4 ч для удаления приблизительно 85 л метанола. Полученную в результате суспензию охлаждали до 10-20°C, перемешивали при 10-20°C в течение приблизительно 45 мин, а затем фильтровали. После этого осадок на фильтре промывали с помощью метанола, чистота составляла 99,9% при детекции с помощью HPLC. Полученное твердое вещество высушивали при пониженном давлении (500-1000 Па) при 40-60°C. Полученный продукт детектировали в виде кристаллической формы 1 с помощью XRD с выходом более 80%.

Пример 5. Способ получения кристаллической формы 2 соединения формулы I.

Данный способ заключался в следующем (при этом кристаллическая форма соединения формулы I, используемого ниже, представляла собой кристаллическую форму 1).

Получение образцов № 1-9. 10 мг соединения формулы I смешивали с соответствующим растворителем с получением суспензии, которую перемешивали при соответствующей температуре в течение периода времени, составляющего от 5 до 6 дней. Взвесь кристаллов центрифугировали и твердое вещество высушивали с получением образцов.

Получение образца № 10. 199 мг соединения формулы I смешивали с соответствующим растворителем с получением суспензии, которую перемешивали при 50°C в течение 2 ч, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. После этого кристаллическую взвесь фильтровали, твердое вещество высушивали под вакуумом при комнатной температуре в течение ночи с получением образца.

Получение образца № 11. 200 мг соединения формулы I смешивали с соответствующим растворителем с получением суспензии, которую перемешивали при 4°C в течение 5 дней. Взвесь кристаллов фильтровали и твердое вещество высушивали при комнатной температуре под вакуумом в течение ночи с получением образца.

Получение образца № 12. 200 мг соединения формулы I смешивали с соответствующим растворителем с получением суспензии, которую перемешивали при комнатной температуре в течение 3-х дней. Взвесь кристаллов фильтровали и твердое вещество высушивали при комнатной температуре под вакуумом в течение ночи с получением образца.

Конкретные параметры получения показаны в табл. 11 ниже.

Таблица 11

№	Температура	Растворитель 1	Растворитель 2	Растворитель 1/ растворитель 2 (мл)	Результат анализа
1	Комнатная температура	Вода	NA	0,5	Кристаллическая форма 2
2	50°C	Этилацетат	NA	0,5	Кристаллическая форма 2
3	50°C	Толуол	NA	0,5	Кристаллическая форма 2
4	Комнатная температура	Вода	Ацетон	0,2/0,4	Кристаллическая форма 2
5	Комнатная температура	Вода	Ацетонитрил	0,1/0,5	Кристаллическая форма 2
6	50°C	Этанол	Толуол	0,4/0,4	Кристаллическая форма 2
7	50°C	Вода	Ацетонитрил	0,2/0,4	Кристаллическая форма 2
8	4°C	Вода	Метанол	0,4/0,4	Кристаллическая форма 2
9	-	Этилацетат	NA	5	Кристаллическая форма 2
10	4°C	Вода	Метанол	8/8	Кристаллическая форма 2
11	Комнатная температура	Вода	Ацетонитрил	2/10	Кристаллическая форма 2

С помощью детекции было установлено, что все продукты, полученные с помощью способов получения, описанных выше, представляют собой кристаллическую форму 2. Порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 2 показана на фиг. 7, а подробные данные ее порошковой рентгеновской дифрактограммы показаны в табл. 2 выше. Микроснимок кристаллической формы 2 в поляризованном свете показан на фиг. 8, который показывает, что кристаллическая форма 2 представляет собой кристалл в форме тонкой иглы. Кристаллическая форма 2 характеризуется термограммой, полученной с помощью термогравиметрического анализа, показанной на фиг. 9, которая показывает, что кристаллическая форма 1 характеризуется потерей массы, составляющей 0,3% при температуре до 200°C, и представляет собой безводное вещество с температурой разложения, составляющей 320°C. Кроме того, кристаллическая форма 2 характеризуется термограммой, полученной с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), которая в общем показана на фиг. 10, которая показывает температуру плавления кристаллической формы 2, составляющую 258°C. Кристаллическая форма 2 характеризуется изотермой динамической адсорбции влаги, показанной на фиг. 11, которая показывает изменение массы,

составляющее 0,05% в диапазоне от 0% RH до 80% RH. ¹H-ЯМР спектр кристаллической формы 2 соответствует фиг. 6.

Пример 6 Способы получения 1, 2 и 3 кристаллической формы 3 соединения формулы I.

5 мг соединения формулы I смешивали с одним растворителем или 10 мг соединения формулы I смешивали с растворителем 1 и растворителем 2 с получением прозрачного раствора, который естественным путем выпаривали до сухого состояния при соответствующей температуре с тем, чтобы получить кристаллическую форму 3. Конкретные параметры получения показаны в табл. 12 ниже.

Таблица 12

Способ получения	Температура	Растворитель 1	Растворитель 2	Растворитель 1/растворитель 2 (мл)	Результат анализа
Способ получения 2	Комнатная температура	Этанол	NA	3,0	Кристаллическая форма 3
Способ получения 1	Комнатная температура	Тетрагидрофуран	NA	5,0	Кристаллическая форма 3
Способ получения 1	40°C	Тетрагидрофуран	NA	5,0	Кристаллическая форма 3
Способ получения 3	60°C	Этанол	Вода	1,0/0,2	Кристаллическая форма 3

С помощью детекции было установлено, что все продукты, полученные с помощью способов получения, описанных выше, представляют собой кристаллическую форму 3. Порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 3 показана на фиг. 12, а подробные данные ее порошковой рентгеновской дифрактограммы показаны в табл. 3 выше. Микроснимок кристаллической формы 3 в поляризованном свете показан на фиг. 13, который показывает, что кристаллическая форма 3 представлена в виде тонкодисперсных частиц. Кристаллическая форма 3 характеризуется термограммой, полученной с помощью термогравиметрического анализа, показанной на фиг. 14, которая показывает, что кристаллическая форма 3 характеризуется потерей массы, составляющей 0,2% при температуре до 200°C, и представляет собой безводное вещество с температурой разложения, составляющей 320°C. Более того, кристаллическая форма 3 характеризуется термограммой, полученной с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), которая в общем показана на фиг. 15, которая показывает температуру плавления кристаллической формы 3, составляющую 261°C. Кристаллическая форма 3 характеризуется изотермой динамической адсорбции влаги, показанной на фиг. 16, которая показывает изменение массы, составляющее 0,08% в диапазоне от 0% RH до 80% RH. ¹H-ЯМР спектр кристаллической формы 3 соответствует фиг. 6.

Пример 7. Способ получения 4 кристаллической формы 3 соединения формулы I.

Данный способ заключался в следующем (при этом кристаллическая форма соединения формулы I, используемого ниже, представляла собой кристаллическую форму I).

Получение образцов № 1-3. 10 мг соединения формулы I смешивали с соответствующим растворителем с получением суспензии, которую перемешивали при соответствующей температуре в течение периода от 5 до 6 дней. Взвесь кристаллов центрифугировали и твердое вещество высушивали с получением образцов.

Получение образцов № 4-6. 200 мг соединения формулы I смешивали с соответствующим растворителем с получением суспензии, которую перемешивали при соответствующей температуре в течение 5 дней. Взвесь кристаллов фильтровали и твердое вещество высушивали при комнатной температуре под вакуумом в течение ночи с получением образцов.

Получение образца № 7. 201,0 мг соединения формулы I смешивали с соответствующим растворителем с получением суспензии, которую перемешивали при 800 об/мин в течение 20 ч при соответствующей температуре. Взвесь кристаллов фильтровали и твердое вещество отделяли и высушивали при 60°C в течение 1 ч с получением образца.

Конкретные параметры получения показаны в табл. 13 ниже.

Таблица 13

№	Температура	Растворитель 1	Растворитель 2	Растворитель 1/растворитель 2 (мл)	Результат анализа
1	Комнатная температура	Этанол	NA	0,5	Кристаллическая форма 3
2	4°C	Ацетон	NA	0,5	Кристаллическая форма 3
3	Комнатная температура	Вода	Тетрагидрофуран	0,4/0,4	Кристаллическая форма 3
4	Комнатная температура	Этанол	NA	8	Кристаллическая форма 3
5	4°C	Ацетон	NA	8	Кристаллическая форма 3
6	Комнатная температура	Вода	Тетрагидрофуран	5/5	Кристаллическая форма 3
7	Комнатная температура	Этанол	NA	15	Кристаллическая форма 3

С помощью детекции было установлено, что все продукты, полученные с помощью способов получения, описанных выше, представляют собой кристаллическую форму 3, где результаты детекции в XRD, PLM, TGA, DSC, DVS, ¹H-ЯМР и растворимости были такими же, как и в примере 4.

Пример 8. Способ получения 5 кристаллической формы 3 соединения формулы I.

20 мг соединения формулы I смешивали с соответствующим растворителем и растворяли в водяной бане при 50°C, а затем осуществляли горячее фильтрование с получением прозрачного раствора, который естественным путем охлаждали до 4°C, перемешивали и кристаллизовали для осаждения твердого вещества. Конкретные параметры получения показаны в табл. 14 ниже.

Таблица 14

Температура кристаллизации	Растворитель 1	Растворитель 2	Растворитель 1/растворитель 2 (мл)	Результат анализа
4°C	Тетрагидрофуран	NA	5	Кристаллическая форма 3
4°C	Метанол	Тетрагидрофуран	0,2/0,2	Кристаллическая форма 3

С помощью детекции было установлено, что все продукты, полученные с помощью способов получения, описанных выше, представляют собой кристаллическую форму 3, где результаты детекции в XRD, PLM, TGA, DSC, DVS, ¹H-ЯМР и растворимости были такими же, как и в примере 4.

Пример 9. Способ получения 6 кристаллической формы 3 соединения формулы I.

Кристаллическую форму 1 нагревали до 180°C и охлаждали до комнатной температуры с получением кристаллической формы 3.

С помощью детекции было установлено, что продукт, полученный с помощью способа получения, описанного выше, является кристаллической формой 3, а результаты детекции в XRD, PLM, TGA, DSC, DVS, ¹H-ЯМР и растворимости были такими же, как в примере 4.

Пример 10. Способ получения 1 кристаллической формы 5 соединения формулы I.

20 мг соединения формулы I растворяли с 5 мл ацетона в водяной бане при 50°C, затем осуществляли горячее фильтрование с получением прозрачного раствора, который естественным путем охлаждали до 4°C, перемешивали и кристаллизовали для осаждения твердого вещества. Смесь центрифугировали и высушивали при комнатной температуре под вакуумом с получением кристаллической формы 5.

С помощью детекции было установлено, что продукт, полученный с помощью способов получения, описанных выше, является кристаллической формой 5. Порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 5 показана на фиг. 17, а подробные данные ее порошковой рентгеновской дифрактограммы показаны в табл. 4 выше. Микроснимок кристаллической формы 5 в поляризованном свете показан на фиг. 18, который показывает, что кристаллическая форма 5 представлена в виде тонкодисперсных частиц. Кристаллическая форма 5 характеризуется термограммой, полученной с помощью термогравиметрического анализа, показанной на фиг. 19, которая показывает, что кристаллическая форма 5 характеризуется потерей массы, составляющей 1,2% при температуре до 200°C, и представляет собой безводное вещество с температурой разложения, составляющей 319°C; кристаллическая форма 5 характеризуется диаграммой, полученной с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии, показанной на фиг. 20, которая показывает, что температура плавления кристаллической формы 5 составляет 258°C и широкий эндотермический пик при температуре до 100°C обусловлен удалением растворителя с поверхности. Более того, кристаллическая форма 5 характеризуется диаграммой, полученной с помощью динамической адсорбции влаги, показанной на фиг. 21, которая показывает изменение массы, составляющее 2,5% в диапазоне от 0% RH до 80% RH. ¹H-ЯМР спектр кристаллической формы 5 соответствует фиг. 6.

Пример 11. Способ получения 2 кристаллической формы 5 соединения формулы I.

Данный способ заключался в следующем (при этом кристаллическая форма соединения формулы I, используемого ниже, представляла собой кристаллическую форму 1).

Получение образца № 1. 199 мг соединения формулы I смешивали с 10 мл простого метил-трет-бутилового эфира с получением суспензии, которую перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней, и взвесь кристаллов фильтровали, и твердое вещество высушивали под вакуумом при комнатной температуре в течение ночи с получением образца.

Получение образца № 2. 600 мг соединения формулы I смешивали с 30 мл простого метил-трет-бутилового эфира, добавляли затравку кристаллической формы 5 из 2% массы взвеси кристаллов и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 дня, и взвесь кристаллов фильтровали. Твердое вещество высушивали под вакуумом при комнатной температуре в течение ночи с получением образца.

Получение образца № 3. Образец получали таким же образом, как и в способе получения образца № 1, за исключением того что вместо простого метил-трет-бутилового эфира использовали ацетон.

С помощью детекции было установлено, что все продукты, полученные с помощью способов получения, описанных выше, представляют собой кристаллическую форму 5, а результаты детекции в XRD, PLM, TGA, DSC, DVS, ¹H-ЯМР и растворимости были такими же, как в примере 9.

Пример 12. Способ получения 1 кристаллической формы 6 соединения формулы I.

10 мг соединения формулы I и 0,4 мл смешивали со смесью толуола и метанола (объемное соотношение толуола и метанола составляло 1:1), подвергали воздействию ультразвука для растворения и фильтровали с получением прозрачного раствора, который естественным путем выпаривали до сухого состояния при комнатной температуре с получением кристалла.

С помощью детекции было установлено, что продукт, полученный с помощью способов получения, описанных выше, является кристаллической формой 6. Порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 6 показана на фиг. 22, а подробные данные ее порошковой рентгеновской дифрактограммы показаны в табл. 5 выше. Микроснимок кристаллической формы 6 в поляризованном свете показан на фиг. 23, который показывает, что кристаллическая форма 6 представлена в виде тонкодисперсных частиц и частично агломерирована. Кристаллическая форма 6 характеризуется термограммой, полученной с помощью термогравиметрического анализа, показанной на фиг. 24, которая показывает, что кристаллическая форма 6 характеризуется потерей массы, составляющей 0,7% при температуре до 200°C, и представляет собой безводное вещество с температурой разложения, составляющей 320°C; кристаллическая форма 6 характеризуется диаграммой, полученной с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии, показанной на фиг. 25, которая показывает, что температура плавления кристаллической формы 6 составляет 259°C. Более того, кристаллическая форма 6 характеризуется диаграммой, полученной с помощью динамической адсорбции влаги, показанной на фиг. 26, которая показывает изменение массы, составляющее 0,26% в диапазоне от 0% RH до 80% RH. ¹H-ЯМР спектр кристаллической формы 6 соответствует таковому на фиг. 6.

Пример 13. Способ получения 2 кристаллической формы 6 соединения формулы I.

Получение образца № 1. 20 мг соединения формулы I смешивали с 1,4 мл метанола, нагревали до 50°C для растворения, а затем осуществляли горячее фильтрование с получением прозрачного раствора и 3,0 мл толуола добавляли к раствору при перемешивании. При осаждении твердого вещества перемешивание продолжали до полного осаждения твердого вещества с получением кристаллической формы 6.

Получение образца № 2. 20 мг соединения формулы I смешивали с 1,4 мл метанола, нагревали до 50°C для растворения, а затем осуществляли горячее фильтрование с получением прозрачного раствора и прозрачный раствор добавляли к 11,2 мл толуола при перемешивании. При осаждении твердого вещества перемешивание продолжали до полного осаждения твердого вещества.

С помощью детекции было установлено, что все продукты, полученные с помощью способов получения, описанных выше, представляют собой кристаллическую форму 6, где результаты детекции в XRD, PLM, TGA, DSC, DVS, ¹H-ЯМР и растворимости были такими же, как и в примере 12.

Пример 14. Способ получения 3 кристаллической формы 6 соединения формулы I.

В данном способе кристаллическая форма соединения формулы I, используемого в данном документе, представляет собой кристаллическую форму 1.

Получение образца № 1. 200 мг соединения формулы I смешивали с 20 мл толуола, перемешивали при комнатной температуре в течение 16-22 ч и затем кристаллическую взвесь высушивали под вакуумом при 60°C в течение 1 ч с получением образца.

Получение образца № 2. 600 мг соединения формулы I смешивали с 60 мл толуола, добавляли затравку кристаллической формы 6 из 2% массы взвеси кристаллов и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 дня, а затем кристаллическую взвесь высушивали под вакуумом при 50°C в течение 1 ч с получением образца.

С помощью детекции было установлено, что все продукты, полученные с помощью способов получения, описанных выше, представляют собой кристаллическую форму 6, где результаты детекции в XRD, PLM, TGA, DSC, DVS, ¹H-ЯМР и растворимости были такими же, как и в примере 11.

Кроме того, в ходе осуществления способа получения образца № 1 было выявлено, что образец,

отобранный после перемешивания смеси при комнатной температуре в течение 6 ч, содержит агломерированный продукт после фильтрации с откачкой. Кроме того, с помощью детекции был обнаружен влажный продукт, содержащий кристаллическую форму 1.

Пример 15. Способ получения 1 кристаллической формы 7 соединения формулы I.

Получение образца № 1. 199 мг соединения формулы I смешивали с 10 мл этилацетата и перемешивали при 50°C в течение 30 мин. После фильтрации осадок на фильтре высушивали под вакуумом при 60°C в течение 1 ч с получением образца.

Получение образца № 2. 600 мг соединения формулы I смешивали с 30 мл этилацетата и перемешивали при 50°C в течение 30 мин. После фильтрации осадок на фильтре высушивали под вакуумом при 60°C в течение 1 ч.

С помощью детекции было установлено, что все продукты, полученные с помощью способов получения, описанных выше, представляют собой кристаллическую форму 7. Порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 7 показана на фиг. 27, а подробные данные ее порошковой рентгеновской дифрактограммы показаны в табл. 7 выше. Микроснимок кристаллической формы 7 в поляризованном свете показан на фиг. 28, который показывает, что кристаллическая форма 7 представлена в виде тонкодисперсных частиц и частично агломерирована. Кристаллическая форма 7 характеризуется термограммой, полученной с помощью термогравиметрического анализа, показанной на фиг. 29, которая показывает, что кристаллическая форма 6 характеризуется потерей массы, составляющей 0,5% при температуре до 200°C, и представляет собой безводное вещество с температурой разложения, составляющей 320°C; кристаллическая форма 7 характеризуется диаграммой, полученной с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии, показанной на фиг. 30, которая показывает, что температура плавления кристаллической формы 7 составляет 259°C и кристаллическая форма 7 характеризуется диаграммой, полученной с помощью динамической адсорбции влаги, на фиг. 31, которая показывает изменение массы, составляющее 0,27% в диапазоне от 0% RH до 80% RH. ¹H-ЯМР спектр кристаллической формы 7 соответствует таковому на фиг. 6.

Пример 16. Способ получения 2 кристаллической формы 7 соединения формулы I.

В данном способе кристаллическая форма соединения формулы I, используемого ниже, представляет собой кристаллическую форму 1.

Соединение формулы I смешивали со смесью N,N-диметилацетамида и толуола (объемное соотношение N,N-диметилацетамида и толуола составляло 1:9) и после перемешивания взвесь кристаллов фильтровали и высушивали с получением кристаллической формы 7.

С помощью детекции было установлено, что все продукты, полученные с помощью способов получения, описанных выше, представляют собой кристаллическую форму 7, где результаты детекции в XRD, PLM, TGA, DSC, DVS, ¹H-ЯМР и растворимости были такими же, как и в примере 14.

Пример эффекта 1.

Кривые изотермической адсорбции образцов кристаллических форм 1, 2, 3, 5, 6 и 7 показаны на фиг. 32-37.

Пример эффекта 2.

Исследовали стабильность кристаллических форм 1, 2, 3, 5, 6 и 7.

Экспериментальные условия: образцы герметично запечатывали и помещали в условия, представляющие собой 80°C в течение 24 ч, а затем помещали в открытую чашу при 25°C/60% RH (относительной влажности) и 40°C/75% RH в течение 7 дней.

Способ детекции: HPLC (только для исходных из образцов и образцов, помещенных в условия, представляющие собой 80°C в течение 24 ч), XRD, DSC.

Результаты исследования.

1) Тесты XRD и DSC показали, что кристаллические формы и температуры плавления кристаллических форм 1, 2, 3, 5, 6 и 7 являются фактически неизменными и относительно устойчивыми. Конкретные результаты испытания показаны на фиг. 38-48 и DSC-спектр кристаллической формы 7 с целью демонстрации ее кристаллической стабильности показан на фиг. 30.

2) Анализ с помощью HPLC показал, что по сравнению с исходными образцами, хотя снижение чистоты основного ингредиента было обнаружено во всех кристаллических формах при 80°C в течение 24 ч, во всех формах оно составляло ниже 2%, что можно увидеть на основе конкретных данных, показанных в табл. 15. Примечание: примесь со временем удерживания, составляющим 4,73 мин, соответствовала транс-форме соединения, содержание которого было связано со степенью защиты от света при выявлении.

Таблица 15

Образцы	HPLC	
	% чистоты	Максимальный % единичной примеси (время удерживания, мин)
Кристаллическая форма 1 (день 0)	99,67	0,22 (4,73)
Кристаллическая форма 2 (день 0)	97,76	2,15 (4,73)
Кристаллическая форма 5 (день 0)	99,86	0,05 (8,82)
Кристаллическая форма 6 (день 0)	99,09	0,80 (4,73)
Кристаллическая форма 7 (день 0)	99,28	0,58 (4,73)
Кристаллическая форма 3 (день 0)	99,14	0,76 (4,73)
Кристаллическая форма 1 (80°C/24 ч)	98,87	1,03 (4,73)
Кристаллическая форма 2 (80°C/24 ч)	98,95	0,96 (4,73)
Кристаллическая форма 5 (80°C/24 ч)	98,80	1,10 (4,73)
Кристаллическая форма 6 (80°C/24 ч)	99,12	0,78 (4,73)
Кристаллическая форма 7 (80°C/24 ч)	98,70	1,19 (4,73)
Кристаллическая форма 3 (80°C/24 ч)	98,32	1,58 (4,73)

Кроме того, также исследовали долговременную стабильность кристаллической формы 1 в течение 12, 24, 36 и 48 месяцев при 25°C/60% RH. Результаты показали, что кристаллические формы являются фактически неизменными.

Пример эффекта 3. Эксперимент в отношении термодинамической стабильности.

Кристаллическую форму 1, кристаллическую форму 2, кристаллическую форму 3 и кристаллическую форму 7 соединения формулы I смешивали с ацетоном, этилацетатом, метанолом, водой и тетрагидрофураном соответственно, а затем выдерживали при 60°C в течение одного дня для исследования термодинамической стабильности каждой кристаллической формы. Нерастворимое твердое вещество извлекали посредством фильтрации и анализировали с помощью XRD. Условия анализа: Shimadzu XRD-6000, источник CuK (1,54056 Å) 40 кВ, 30 мА; угол детекции: 5-50°, скорость: 5°/мин. Результаты показали, что кристаллическая форма 1, кристаллическая форма 2, кристаллическая форма 3 и кристаллическая форма 7 могут быть превращены в кристаллическую форму 2 при обработке ацетоном, этилацетатом, метанолом или водой. Однако в соответствии с пиком, имеющим угол 2θ, составляющий 13° на фиг. 49, было установлено, что преобразование в кристаллическую форму 2 не было полностью достигнуто при применении метанола. На фиг. 50 показано, что кристаллическая форма 3 может быть обеспечена с применением THF.

Пример эффекта 4. Стабильность кристаллической формы 1 в метаноле.

Стабильность кристаллической формы 1 в водном растворе метанола при различной температуре и в течение различных периодов времени является следующей. Результаты показали, что высокая температура и влага могут ускорить преобразование кристаллической формы 1 в кристаллическую форму 2.

Таблица 16

Эксперимент	№ партии	Условие				Детекция с помощью XRPD			
		Форма 1 (г)	Метанол	Влага (KF)	Температура	2 ч	4 ч	8 ч	21 ч
1	0556-023-A	5,0	50 мл	0,1%	Нагревание с обратным холодильником	Форма 1	Форма 1	Форма 2	Форма 2
2	0556-023-B	5,0	50 мл	5,2%	Нагревание с обратным холодильником	Форма 1	Форма 1 + Форма 2	Форма 2	Форма 2
3	0556-023-C	5,0	50 мл	10%	Нагревание с обратным холодильником	Форма 1	Форма 2	Форма 2	Форма 2
4	0556-023-D	2,0	50 мл	0,1%	20-30°C	Форма 1	Форма 1	Форма 1	Форма 1
5	0556-023-E	2,0	50 мл	5,2%	20-30°C	Форма 1	Форма 1	Форма 1	Форма 1
6	0556-023-F	2,0	50 мл	10%	20-30°C	Форма 1	Форма 1	Форма 1	Форма 1

Пример эффекта 5. Количественная детекция кристаллической формы 2 в кристаллической форме 1.

Содержание кристаллической формы 2 в кристаллической форме 1 соединения формулы I анализировали с помощью рентгенограммы XRD, полученной из Shimadzu XRD-6000, источник CuK (1,54056 Å, 40 кВ, 30 мА). Угол детекции: 9,6-10,4° при 2θ; размер шага: 0,02° 2θ; время счета: 10 с.

Рентгенограммы XRD кристаллической формы 1 и кристаллической формы 2 сравниваются на фиг. 51, где пик кристаллической формы 1 при 2θ, составляющем 10,1°, является слабовыраженным, тогда как кристаллическая форма 2 имеет сильновыраженный характеристический пик. Следовательно, площадь пика можно использовать для определения содержания кристаллической формы 2 в кристаллической форме 1. Кристаллические формы 1 и 2 пропускали через сито размером 100 меш, что обеспечивало однородный размер частиц образца. Образцы получали посредством смешивания подходящего количества (в весовых процентах) кристаллических форм 1 и 2, как показано в табл. 17. Детекцию осуществляли три раза параллельно и в качестве интенсивности пика брали усредненное значение при 2θ, составляющем 10,1°.

Таблица 17

Площадь пика образцов с различным содержанием (в весовых процентах) кристаллической формы 2 в кристаллической форме 1 при 2θ, составляющем 10,1°

Кристаллическая форма 2%	0,96%	2,01%	3,89%	5,10%	10,41%	15,55%
Площадь	3528	6648	16148	18025	35106	57326
	3454	6517	15875	18135	35510	56696
	3263	6794	16145	18333	35587	57621
Усредненная площадь	3415	6653	16056	18164,3	35401	57214,3
Относительное стандартное отклонение (%)	3,27	1,7	0,8	0,7	0,6	0,67

Как показано на фиг. 52, площадь пика при 2θ, составляющем 10,1°, является линейной с весовым процентом кристаллической формы 2 в кристаллической форме 1, что свидетельствует о том, что если содержание кристаллической формы 2 в кристаллической форме 1 составляет от 0,96 до 15,55%, то содержание можно точно определить с помощью данного способа.

Образцы, содержащие 4,75 и 6,36 вес.% кристаллической формы 2 получали по отдельности и определяли их площадь пика при 2θ, составляющем 10,1°. Также площадь пика рассчитывали с помощью линейного соотношения, показанного на фиг. 52. Как показано ниже, рассчитанное отклонение значения находится в пределах 10% от измеренного значения.

Таблица 18

Кристаллическая форма 2%	4,75%	6,36%
Измеренное значение	15976	21546
	15520	21238
	15707	22177
Усредненная площадь	15734,3	21653,7
Относительное стандартное отклонение (%)	1,19	1,8
Рассчитанное значение	17156	22961
Рассчитанное значение/измеренное значение, %	109,0	106,0

Пример эффекта 6. Определение растворимости.

Способ определения растворимости был следующим: подходящее количество образца добавляли в воду с образованием суспензии, перемешивали при 25°C на водяной бане и раствор отбирали через 0,5 и 4 ч соответственно для определения концентрации с помощью HPLC.

Детекцию с помощью HPLC осуществляли с применением кристаллической формы 1 в качестве стандарта, при ее концентрации, составляющей 204,2 мкг·мл⁻¹, и ее содержании, принятом за 100%, при этом детекцию осуществляли 7 раз. Усредненная площадь пика составляла 159,691 mAU·мин (время удерживания составляло 7,4 мин).

Анализ результатов. Результаты определения растворимости кристаллических форм были показаны в табл. 19 ниже. Результаты показывают, что растворимость кристаллической формы 1 намного выше, чем у наиболее устойчивой кристаллической формы 2.

Таблица 19

Кристаллическая форма	0,5 ч		4 ч	
	Площадь пика, mAU*мин	Концентрация, мкг*мл ⁻¹	Площадь пика, mAU*мин	Концентрация, мкг*мл ⁻¹
Кристаллическая форма 1	0,829	1,12	0,984	1,32
Кристаллическая форма 2	0,143	0,19	0,191	0,26
Кристаллическая форма 5	1,232	1,66	0,313	0,42
Кристаллическая форма 6	0,217	0,29	0,275	0,37
Кристаллическая форма 7	0,389	0,52	0,450	0,61
Кристаллическая форма 3	0,432	0,58	0,574	0,77

Пример эффекта 7. Эксперимент в отношении индуцированной влагой кристаллизации кристаллической формы 1.

Отбирали приблизительно 10 мг кристаллической формы 1 и помещали в соответствующие условия внешней среды, а твердое вещество детектировали с помощью XRD в различные моменты времени. Характеристика результатов показала, что в данном эксперименте определяли только известную кристаллическую форму 1. Конкретные подробности эксперимента и результаты показаны в табл. 20 ниже, и они показывают, что кристаллическая форма 1 является устойчивой при таких условиях.

Таблица 20

Температура-относительная влажность	Результат анализа		
	1 день	5 дней	10 дней
Комнатная температура-58%RH	Кристаллическая форма 1	Кристаллическая форма 1	Кристаллическая форма 1
Комнатная температура-75%RH	Кристаллическая форма 1	Кристаллическая форма 1	Кристаллическая форма 1
Комнатная температура-97%RH	Кристаллическая форма 1	Кристаллическая форма 1	Кристаллическая форма 1

Пример эффекта 8. Фармакологические свойства кристаллических форм 1 и 2.

Содержание влаги, растворимость и скорость растворения кристаллических форм 1 и 2 определяли с применением способов, описанных выше. Результаты показаны в табл. 21, которые свидетельствуют о том, что растворимость, растворение и содержание влаги (общие фармацевтические свойства) кристаллической формы 1 являются более высокими, чем таковые у кристаллической формы 2. Более того, кристаллические формы 1 и 2 характеризуются наиболее высокой растворимостью в метаноле.

Таблица 21

Параметры		Кристаллическая форма 2	Кристаллическая форма 1
Поглощение влаги (%)	RH 50%	0,064	2,015
	RH 80%	0,112	2,578
	Водный раствор с pH 1,0-7,5	0,0048-0,04	0,12-0,53
Растворимость (мкг/мл)	Ацетонитрил	270	680
	Метанол	3500	8170
	Этанол	1940	2460
	PEG 400	2670	3660
	Глицерин	120	570
	1% лаурилсульфат натрия	580	3480
	2% лаурилсульфат натрия	950	3790
	1% Tween 80	20	60
	Внутренняя скорость растворения мг/(мин·см ²)	0,0062	0,022
Растворимость искусственного желудочного сока (4 ч)		2,25	10,15
Растворимость искусственного желудочного сока (4 ч)		0,00	0,43

Пример эффекта 9. Фармакокинетический эксперимент.

Двенадцать крыс Спрэг Доули массой 230-250 г произвольным образом разделяли на 2 группы, где каждая группа состояла из 3 самцов и 3 самок. Кристаллические формы 1 и 2 получали по отдельности в виде суспензий в 0,5% карбоксиметилцеллюлозе (СМС). Крыс не кормили в течение 12 ч со свободным доступом к воде, а затем им перорально вводили дозу 10 мг/кг. Образцы крови (0,2-0,3 мл) до перорального введения и через 15, 30, 60, 120, 240, 360, 480, 720, 1440 мин после него собирали в пробирки, содержащие антикоагулянт гепарин, которые затем центрифугировали с получением плазмы крови. Плазму крови хранили при -20°C с последующим анализом с применением API 4000 MS в сочетании с оборудованием для HPLC. Фармакокинетические параметры C_{max} и AUC рассчитывали в соответствии с определенными концентрациями в плазме крови и они изложены в табл. 22. Результаты показывают, что кристаллическая форма 1 характеризуется C_{max} приблизительно в 4 раза выше, чем кристаллическая форма 2, и воздействием (AUC) приблизительно в 3 раза выше по сравнению с кристаллической формой 2.

Таблица 22

	Самка 1	Самка 2	Самка 3	Самец 1	Самец 2	Самец 3	Усредненное значение
Кристаллическая форма 1							
C_{max} (нг/мл)	593,9	2649,0	2033,3	716,6	1071,3	977,7	1340,3
AUC(0-t) (нг·ч/мл)	3536,6	28571,4	16634,2	3180,0	6766,0	4241,5	10488,3
Кристаллическая форма 2							
C_{max} (нг/мл)	317,0	451,4	614,6	204,4	114,7	180,4	313,8
AUC(0-t) (нг·ч/мл)	4344,4	3899,2	7850,6	1557,1	925,0	1349,3	3320,9

Пример эффекта 10. Эксперимент в отношении накопления кристаллической формы 1 в тканях.

Клетки рака толстого кишечника человека H-29 имплантировали в области подмышечных впадин безтимусных мышей BALB/cA. Через семь дней после имплантации клеток H-29 8 самкам мышей вводили кристаллическую форму 1 (дважды в сутки) в дозе 40 мг/кг или сунитиниб в дозе 40 мг/кг (один раз в сутки). Введение лекарственного средства продолжалось в течение 21 дня. Образцы плазмы крови, тканей и опухоли отбирали для анализа через 4 ч после введения утром в день 22. Результаты изложены в табл. 23. Данные показывают, что накопление кристаллической формы 1 в тканях во всех тестируемых тканях в значительной степени ниже, чем накопление сунитиниба, тогда как содержание кристаллической формы 1 в плазме крови было сопоставимым с таковым сунитиниба.

Таблица 23

Образцы	Плазма крови	Опухоль	Печень	Почка	Сердце	Легкие	Мышцы	Головной мозг
Кристаллическая форма 1	191,6	153,4	1715,3	418,3	124,8	144,9	77,6	9,3
Сунитиниб	261,3	27137,2	14816,6	14852,0	3881,2	15713,5	1483,2	333,9

Пример эффекта 11. Эксперимент в отношении стабильности кристаллической формы 1 при размалывании.

Кристаллическую форму 1 измельчали и просеивали. Образцы, пропущенные через сито в 200-300 меш согласно стандарту США, отбирали и анализировали с помощью XRD. Условия анализа: Shimadzu XRD-6000, источник CuK (1,54056 Å) 40 кВ, 30 мА; угол детекции: 5-50°, скорость: 57 мин.

На фиг. 53 показано, что рентгенограмма XRD фактически не изменилась до и после размалывания, указывая на то, что кристаллическая форма 1 оставалась устойчивой в ходе процесса размалывания.

Пример эффекта 12. Получение капсул.

1) Взвешивание, размалывание и просеивание.

Приблизительно 1/4 объема кристаллической формы 1 добавляли в ступку. Кристаллическую форму 1 измельчали с помощью дробильных валцов для уменьшения размера частиц и просеивали через сито с размером пор 250 мкм (#60) и собирали в приемный лоток. Измельченную и просеянную кристаллическую форму 1 переносили в контейнер. Вышеуказанные стадии повторяли до тех пор пока вся кристаллическая форма 1 не была измельчена и просеяна. Рассчитывали общее количество кристаллической формы 1, которое можно применять для получения капсулы.

Pearlitol 200 SD просеивали через сито с размером пор 500 мкм (#35) и собирали в подходящий контейнер.

2) Смешивание.

830,3±0,1 г просеянного Pearlitol из контейнера #1, 1417,5±0,1 г порошка бикарбоната натрия, 405,0±0,1 г лаурилсульфата натрия и 405,0±0,1 г натрий-кроскармеллозы переносили в контейнер для получения, содержащий кристаллическую форму 1 (162,0±0,1 г). Контейнер с кристаллической формой 1, которую измельчали и просеивали, трижды подвергали сухой очистке с помощью просеянного Pearlitol (830,3±0,1 г) из контейнера #2 и подвергнутый сухой очистке продукт переносили в контейнер для полу-

чения кристаллической формы 1. Затем оставшийся просеянный Pearlitol переносили в контейнер для получения кристаллической формы 1.

3) Перемешивание.

Встряхивающую мешалку Turbula Type T10B и контейнер для получения кристаллической формы 1 устанавливали в соответствии с инструкциями изготовителя. После смешивания во встряхивающей мешалке Turbula Type T10B в течение 10 мин препарат кристаллической формы 1 просеивали с применением сита с размером пор 500 мкм и просеянные материалы перемешивали в течение 2 мин. Три образца (900-2000 мг каждый) отбирали из верхней, средней и нижней частей контейнера с получением кристаллической формы 1 для осуществления теста на однородность содержимого во время получения.

4) Наполнение капсулы.

Определяли усредненный вес непрозрачной капсулы Coni-Snap № 0, окрашенной шведским оранжевым. Рассчитывали весовые ограничения в отношении приемлемого заполнения капсулы. Для наполнения были приготовлены два наполнителя капсул для Profill manual. Количество препарата, необходимое для 100 капсул на емкость, составляло 51,0 г (2% избыток на емкость). Препарат, необходимый для каждого лотка для заполнения ($51,0 \pm 0,1$ г), взвешивали и им равномерно заполняли капсулу. Profill регулировали для наполнения всеми препаратами капсул полностью и равномерно, а затем регулировали для запечатывания капсул. Колпачок капсулы помещали с обратной стороны корпуса капсулы, заполненной препаратом, и спрессовывали для обеспечения закрепления. Стадию можно повторять при необходимости для обеспечения того, что все колпачки капсулы размещены над корпусом капсулы. Капсулы проверяли визуально и все капсулы с физическими дефектами (т.е. со сломанным колпачком капсулы) удаляли. Проверку веса осуществляли в отношении каждой капсулы. Вышеуказанные стадии повторяли до тех пор пока всеми доступными препаратами не были заполнены капсулы. Все приемлемые капсулы очищали от пыли.

Пример эффекта 13. Получение таблеток.

1) Состав показан в следующей таблице.

Таблица 24

Компонент	Таблетка с дозой 100 мг (кг/партия)	Таблетка с дозой 50 мг (кг/партия)
Партия (количество таблеток)	65000 пилюль	40000 пилюль
Кристаллическая форма ¹	6,57541	2,02321
Маннит, USP	13,0000	9,0112
Микрокристаллическая целлюлоза	13,0000	9,0112
Порошок бикарбоната натрия, USP	11,7000	7,2000
Безводная лимонная кислота, BP, Ph Eur, USP	4,4590	2,7440
Натрий-кроскармеллоза, NF	4,7450	2,9200
Лаурилсульфат натрия, NF	3,2500	2,0000
Кросповидон, USP	2,8600	1,7600
Коллоидный диоксид кремния	1,8525	1,1400
Стеарилфумарат натрия, NF	0,3088	0,1900
Очищенная вода ²	QS	QS
Общее количество (сердцевина)	61,7507	37,9996
Опадрай II оранжевый	1,8525	1,1400
Общее количество (покрытые таблетки)	63,6032	39,1396

¹ Содержание единицы кристаллической формы 1 активного фармацевтического ингредиента (API) регулировали в соответствии с содержанием примесей и влаги.

² Удалено в ходе обработки.

Способ изготовления таблетки заключался в следующем.

1) Размалывание API/просеивание

Кристаллическую форму 1 измельчали и просеивали дважды с использованием сита Comil, оснащенного экраном с размером пор 459 мкм.

2) Размалывание/просеивание вспомогательного вещества.

Все вспомогательные вещества смешивали в V-образном смесителе в течение 5 мин, просеивали через сито Comil и удаляли агломерированные частицы однократно через экран сита с размером пор 1 мм.

3) Перемешивание.

Измельченный и просеянный материал переносили в V-образный смеситель и перемешивали в сухих условиях в течение 45 мин.

4) Таблетирование.

Перемешанный конечный продукт спрессовывали в овальную (100 мг) или круглую (50 мг) сердцевину на высокоскоростном роторном таблеточном прессе. В ходе процесса определяли вес, толщину и твердость таблетки с последующей очисткой, полировкой и выявлением металлов.

5) Нанесение покрытия.

Сердцевину покрывали пленкой в устройстве для нанесения покрытия с вращающимся диском и высушивали. Не отвечающие требованиям таблетки отделяли и удаляли. Таблетки, соответствующие требованиям, проверяли визуально на наличие дефектов и их можно было проверить в отношении качества.

Части без упаковки помещали в контейнер с двойным полиэтиленовым пакетом и десиккантом и хранили до стадии пакования.

6) Конечное упаковывание.

Таблетки упаковывали в полиэтиленовые бутылки с высокой плотностью (HDPE), которые запечатывали с применением индуктивно запечатывающей полипропиленовой крышки.

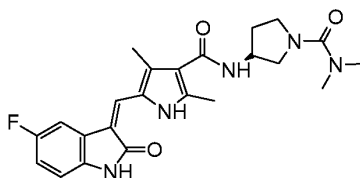
Продукт хранили при контролируемой комнатной температуре до стадии маркирования.

7) Продукты маркировали в центре маркировки и логистики.

Иллюстративные варианты осуществления настоящего изобретения были описаны выше. Однако техническое решение настоящего изобретения ими не ограничивается. Специалистам в данной области техники будет понятно, что любые модификации, эквивалентные замещения, улучшения и т.д., которые находятся в пределах сущности и объема настоящего изобретения, подлежат включению в пределы объема настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма 1 соединения формулы I



Формула I

где порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 1 имеет характеристические пики при следующих значениях угла дифракции 2θ : $4,3\pm 0,2^\circ$, $8,6\pm 0,2^\circ$ и $12,9\pm 0,2^\circ$.

2. Кристаллическая форма 1 по п.1, где порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 1 имеет характеристические пики при следующих значениях угла дифракции 2θ : $4,3\pm 0,2^\circ$, $8,6\pm 0,2^\circ$, $12,9\pm 0,2^\circ$ и $18,3\pm 0,2^\circ$.

3. Кристаллическая форма 1 по п.1, где порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 1 имеет характеристические пики при следующих значениях угла дифракции 2θ : $4,3\pm 0,2^\circ$, $7,6\pm 0,2^\circ$, $8,6\pm 0,2^\circ$, $12,9\pm 0,2^\circ$ и $18,3\pm 0,2^\circ$.

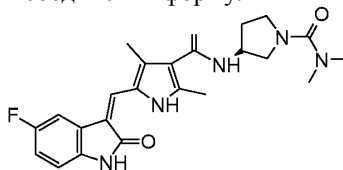
4. Кристаллическая форма 1 по п.1, где порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 1 имеет характеристические пики при следующих значениях угла дифракции 2θ : $4,3\pm 0,2^\circ$, $7,6\pm 0,2^\circ$, $8,6\pm 0,2^\circ$, $12,9\pm 0,2^\circ$, $17,2\pm 0,2^\circ$ и $18,3\pm 0,2^\circ$.

5. Кристаллическая форма 1 по п.1, где порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 1 имеет характеристические пики при следующих значениях угла дифракции 2θ : $4,3\pm 0,2^\circ$, $7,6\pm 0,2^\circ$, $8,6\pm 0,2^\circ$, $9,0\pm 0,2^\circ$, $12,4\pm 0,2^\circ$, $12,9\pm 0,2^\circ$, $17,2\pm 0,2^\circ$ и $18,3\pm 0,2^\circ$.

6. Кристаллическая форма 1 по п.1, где порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 1 имеет характеристические пики при следующих значениях угла дифракции 2θ : $4,3\pm 0,2^\circ$, $6,7\pm 0,2^\circ$, $7,6\pm 0,2^\circ$, $8,6\pm 0,2^\circ$, $9,0\pm 0,2^\circ$, $12,4\pm 0,2^\circ$, $12,9\pm 0,2^\circ$, $14,3\pm 0,2^\circ$, $15,5\pm 0,2^\circ$, $16,7\pm 0,2^\circ$, $17,2\pm 0,2^\circ$, $18,3\pm 0,2^\circ$, $19,6\pm 0,2^\circ$, $20,3\pm 0,2^\circ$, $21,2\pm 0,2^\circ$, $21,5\pm 0,2^\circ$, $22,4\pm 0,2^\circ$, $23,1\pm 0,2^\circ$, $24,2\pm 0,2^\circ$, $25,1\pm 0,2^\circ$, $25,9\pm 0,2^\circ$, $27,0\pm 0,2^\circ$, $27,4\pm 0,2^\circ$, $28,8\pm 0,2^\circ$, $30,8\pm 0,2^\circ$, $33,4\pm 0,2^\circ$, $39,2\pm 0,2^\circ$.

7. Кристаллическая форма 1 по п.1, где порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 1 имеет характеристические пики при следующих значениях угла дифракции 2θ : $4,3\pm 0,2^\circ$, $6,7\pm 0,2^\circ$, $7,6\pm 0,2^\circ$, $8,6\pm 0,2^\circ$, $9,0\pm 0,2^\circ$, $10,1\pm 0,2^\circ$, $12,4\pm 0,2^\circ$, $12,9\pm 0,2^\circ$, $14,3\pm 0,2^\circ$, $15,5\pm 0,2^\circ$, $16,7\pm 0,2^\circ$, $17,2\pm 0,2^\circ$, $18,3\pm 0,2^\circ$, $19,6\pm 0,2^\circ$, $20,3\pm 0,2^\circ$, $21,2\pm 0,2^\circ$, $21,5\pm 0,2^\circ$, $22,4\pm 0,2^\circ$, $23,1\pm 0,2^\circ$, $24,2\pm 0,2^\circ$, $25,1\pm 0,2^\circ$, $25,9\pm 0,2^\circ$, $27,0\pm 0,2^\circ$, $27,4\pm 0,2^\circ$, $28,8\pm 0,2^\circ$, $30,8\pm 0,2^\circ$, $32,9\pm 0,2^\circ$, $33,4\pm 0,2^\circ$, $35,0\pm 0,2^\circ$, $37,5\pm 0,2^\circ$, $39,2\pm 0,2^\circ$.

8. Фармацевтическая композиция соединения формулы I



Формула I

для лечения или предупреждения заболевания или состояния, опосредованного киназой, содержащая кристаллическую форму 1 соединения формулы I по п.1 и по меньшей мере одну кристаллическую

19,4±0,2°, 19,9±0,2°, 20,5±0,2°, 21,7±0,2°, 22,1±0,2°, 23,2±0,2°, 23,8±0,2°, 24,7±0,2°, 25,9±0,2°, 26,7±0,2°, 27,5±0,2°, 28,7±0,2°, 29,7±0,2°, 30,3±0,2°, 31,6±0,2°, 32,5±0,2°, 33,1±0,2°, 36,8±0,2° и 38,9±0,2°;

порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 3 содержит характеристические пики при следующих значениях угла дифракции 2θ: 3,9±0,2°, 7,8±0,2°, 9,3±0,2°, 10,5±0,2°, 11,0±0,2°, 11,7±0,2°, 12,9±0,2°, 13,7±0,2°, 16,0±0,2°, 16,8±0,2°, 17,7±0,2°, 18,2±0,2°, 19,3±0,2°, 20,2±0,2°, 20,8±0,2°, 22,1±0,2°, 22,9±0,2°, 23,2±0,2°, 23,9±0,2°, 24,7±0,2°, 25,3±0,2°, 26,3±0,2°, 27,2±0,2°, 27,5±0,2°, 28,7±0,2°, 30,1±0,2°, 31,3±0,2°, 32,2±0,2°, 32,6±0,2°, 33,4±0,2°, 33,9±0,2°, 35,3±0,2°, 38,6±0,2° и 39,2±0,2°;

порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 5 содержит характеристические пики при следующих значениях угла дифракции 2θ: 3,3±0,2°, 4,1±0,2°, 8,3±0,2°, 8,7±0,2°, 9,4±0,2°, 10,5±0,2°, 13,4±0,2°, 15,0±0,2°, 17,0±0,2°, 17,4±0,2°, 18,1±0,2°, 19,9±0,2°, 20,5±0,2°, 21,0±0,2°, 22,4±0,2°, 23,8±0,2°, 26,8±0,2°, 27,2±0,2° и 33,0±0,2°;

порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 6 содержит характеристические пики при следующих значениях угла дифракции 2θ: 3,9±0,2°, 7,9±0,2°, 9,1±0,2°, 9,6±0,2°, 10,6±0,2°, 11,8±0,2°, 13,2±0,2°, 14,8±0,2°, 16,4±0,2°, 17,7±0,2°, 18,0±0,2°, 19,8±0,2°, 20,2±0,2°, 21,6±0,2°, 22,4±0,2°, 23,8±0,2°, 26,2±0,2°, 26,8±0,2°, 27,7±0,2°, 30,8±0,2°, 35,0±0,2° и 35,9±0,2°; и

порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 7 содержит характеристические пики при следующих значениях угла дифракции 2θ: 4,8±0,2°, 7,8±0,2°, 8,8±0,2°, 9,5±0,2°, 10,1±0,2°, 10,6±0,2°, 13,8±0,2°, 14,3±0,2°, 16,0±0,2°, 17,5±0,2°, 18,2±0,2°, 18,6±0,2°, 19,1±0,2°, 19,9±0,2°, 21,5±0,2°, 21,8±0,2°, 22,5±0,2°, 23,0±0,2°, 23,9±0,2°, 24,5±0,2°, 25,1±0,2°, 26,8±0,2°, 27,1±0,2°, 27,8±0,2°, 28,9±0,2°, 30,5±0,2°, 31,2±0,2°, 32,1±0,2°, 32,4±0,2°, 33,1±0,2°, 33,6±0,2°, 38,2±0,2° и 38,8±0,2°.

12. Фармацевтическая композиция по любому из пп.8-11, где композиция соединения формулы I содержит кристаллическую форму 1 и кристаллическую форму 5.

13. Способ получения кристаллической формы 1 по любому из пп.1-7, где указанный способ получения представляет собой способ получения 1, который включает смешивание соединения формулы I с растворителем с получением прозрачного раствора и выпаривание растворителя с получением кристаллической формы 1, при этом растворитель представляет собой метанол, смесь метанола и ацетона или водный раствор метанола.

14. Способ получения кристаллической формы 1 по любому из пп.1-7, где указанный способ получения представляет собой способ получения 2, который включает смешивание соединения формулы I с метанолом с получением прозрачного раствора и добавление растворителя к прозрачному раствору при перемешивании для осаждения твердого вещества с получением кристаллической формы 1, при этом растворитель представляет собой ацетон, этилацетат, простой метил-трет-бутиловый эфир или ацетонитрил.

15. Способ получения кристаллической формы 1 по любому из пп.1-7, где указанный способ получения представляет собой способ получения 3, который включает смешивание соединения формулы I с метанолом с получением прозрачного раствора и добавление прозрачного раствора к растворителю при перемешивании для осаждения твердого вещества с получением кристаллической формы 1, при этом растворитель представляет собой воду или простой метил-трет-бутиловый эфир.

16. Способ получения кристаллической формы 1 по любому из пп.1-7, где указанный способ получения представляет собой способ получения 4, который включает смешивание соединения формулы I с растворителем с получением прозрачного раствора, охлаждение прозрачного раствора и осаждение твердого вещества при перемешивании, при этом растворитель представляет собой метанол, водный раствор метанола, смесь метанола и этилацетата, смесь метанола и простого метил-трет-бутилового эфира или смесь метанола и ацетонитрила.

17. Способ получения по п.13, где в способе получения 1 кристаллической формы 1 температура выпаривания растворителя составляет 10-40°C; и

массо-объемное соотношение соединения формулы I и растворителя составляет в диапазоне от 10 мг:0,5 мл до 10 мг:2,2 мл;

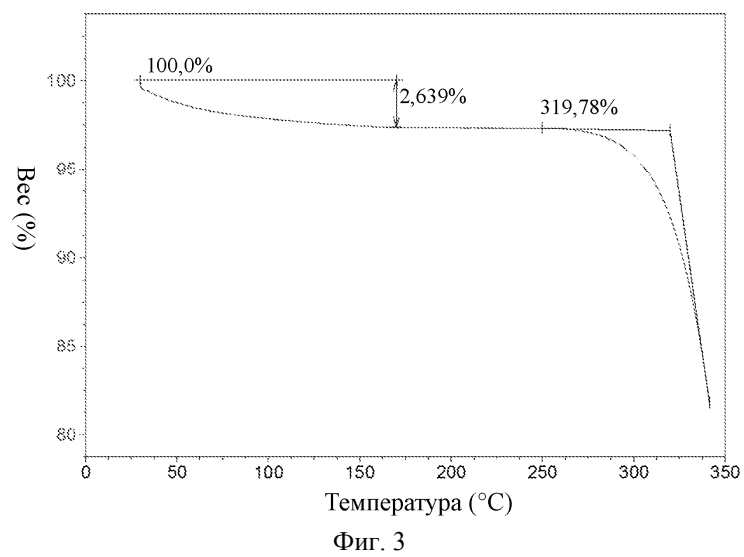
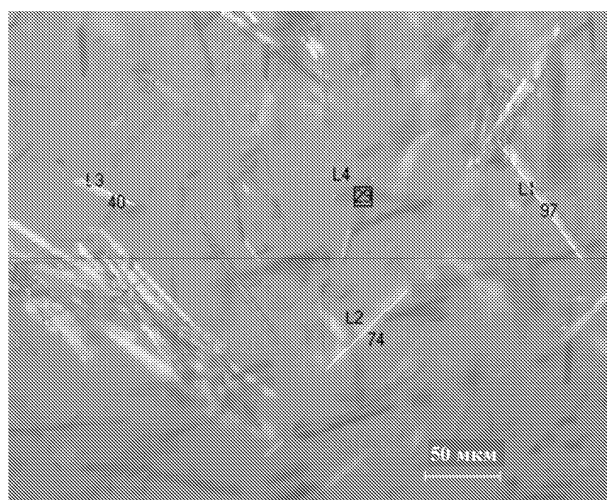
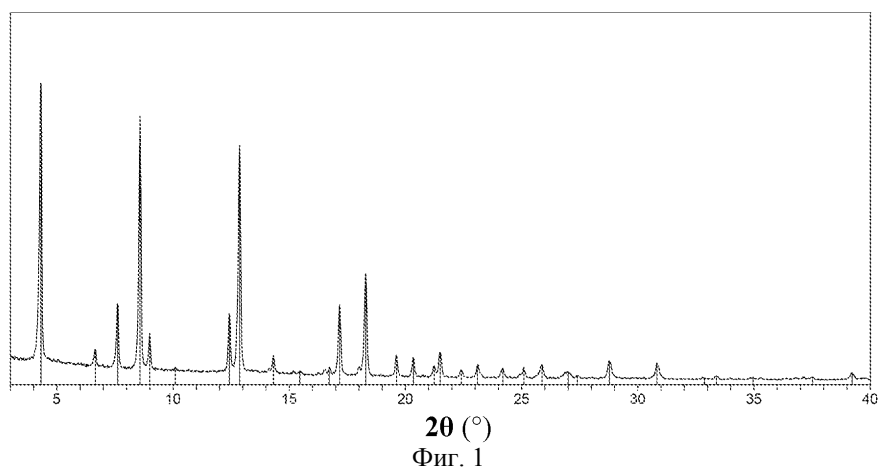
если растворитель представляет собой смесь метанола и ацетона, то объемное соотношение метанола и ацетона составляет в диапазоне от 1:1,5 до 1:2,5; и

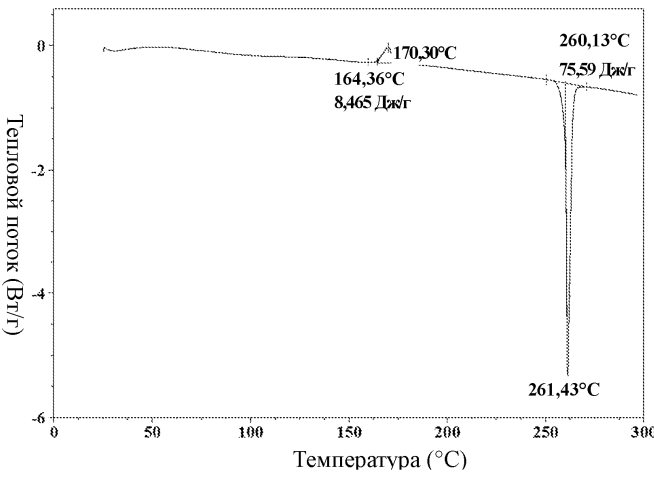
если растворитель представляет собой водный раствор метанола, то объемное соотношение метанола и воды составляет от 6:0,5 до 6:1,5.

18. Способ получения по п.14, где в способе получения 2 кристаллической формы 1 смешивание проводят при температуре 45-55°C, массо-объемное соотношение соединения формулы I и метанола составляет в диапазоне от 20 мг:1,2 мл до 20 мг:1,6 мл и массо-объемное соотношение соединения формулы I и растворителя составляет в диапазоне от 20:2 до 20:4.

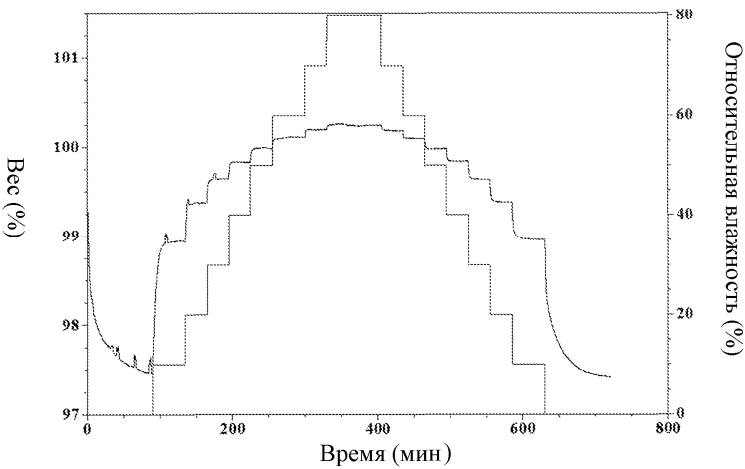
19. Способ получения по п.15, где в способе получения 3 кристаллической формы 1 смешивание проводят при температуре 45-55°C, массо-объемное соотношение соединения формулы I к метанолу составляет от 20 мг:1,2 мл до 20 мг:1,6 мл и массо-объемное соотношение соединения формулы I и растворителя составляет от 20 мг:2,0 мл до 20 мг:15 мл.

20. Способ получения по п.16, где
в способе получения 4 кристаллической формы 1 смешивание проводят при температуре 45-70°C, а массо-объемное соотношение соединения формулы I и растворителя составляет от 20 мг:0,5 мл до 20 мг:2,2 мл;
если растворитель представляет собой водный раствор метанола, то объемное соотношение метанола и воды составляет от 7:1,5 до 7:2,5;
если растворитель представляет собой смесь метанола и этилацетата, то объемное соотношение метанола и этилацетата составляет от 1:1,5 до 1:2,5;
если растворитель представляет собой смесь метанола и простого метил-третбутилового эфира, то объемное соотношение метанола и простого метил-третбутилового эфира составляет от 4:6 до 4:8; и
если растворитель представляет собой смесь метанола и ацетонитрила, то объемное соотношение метанола и ацетонитрила составляет от 1:0,5 до 1:1,5.
21. Способ получения по п.16, где способ получения 4 кристаллической формы 1 включает смешивание соединения формулы I с метанолом;
нагревание смеси с обратным холодильником с получением прозрачного раствора;
охлаждение прозрачного раствора и кристаллизацию твердого вещества при перемешивании; и
фильтрование, промывку и высушивание твердого вещества с получением кристаллической формы 1.
22. Способ получения по п.16, где способ получения 4 кристаллической формы 1 дополнительно включает конденсацию прозрачного раствора при пониженном давлении при температуре 20-35°C.
23. Способ получения по п.21, где в способе получения 4 кристаллической формы 1 продолжительность нагревания с обратным холодильником составляет менее 4 ч.
24. Способ получения по п.21, где в способе получения 4 кристаллической формы 1 прозрачный раствор охлаждают до 1-50°C.
25. Способ получения по п.21, где в способе получения 4 кристаллической формы 1 кристаллизацию твердого вещества при перемешивании проводят при температуре от 1 до 50°C.
26. Способ получения по п.21, где растворитель представляет собой метанол, в котором содержание влаги составляет не более 10%.
27. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически и/или профилактически эффективное количество кристаллической формы 1 по любому из пп.1-7 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное средство, при этом фармацевтическая композиция может содержать или не содержать по меньшей мере одну кристаллическую форму соединения формулы I, выбранную из кристаллической формы 2, кристаллической формы 3, кристаллической формы 5, кристаллической формы 6 и кристаллической формы 7 соединения формулы I по любому из пп.8-11.
28. Фармацевтическая композиция по п.27, где один или более ингредиентов фармацевтической композиции являются измельченными и/или просеянными.
29. Фармацевтическая композиция по п.27, где фармацевтическая композиция представлена в виде капсулы, которая дополнительно содержит Pearlitol 200 SD, бикарбонат натрия, лаурилсульфат натрия и натрий-кроскармеллозу.
30. Фармацевтическая композиция по п.27, где фармацевтическая композиция представлена в виде таблетки, а ее сердцевина содержит терапевтически и/или профилактически эффективное количество кристаллической формы по любому из пп.1-7, маннит, микрокристаллическую целлюлозу, порошок бикарбоната натрия, безводную лимонную кислоту, натрий-кроскармеллозу, лаурилсульфат натрия, кросповидон, коллоидный диоксид кремния, стеарилфумарат натрия и воду, которая необязательно может присутствовать или отсутствовать.
31. Способ лечения или предупреждения заболевания или состояния, включающий введение субъекту эффективного количества кристаллической формы 1 по любому из пп.1-7 или фармацевтической композиции по любому из пп.8-12 или 27-30.
32. Способ по п. 31, где заболевание или состояние представляет собой любое из заболеваний или состояний, опосредованных киназой, выбранной из VEGFR, PDGFR, Flt-3, KIT, RET и CSF1R.
33. Способ по п.31, где заболевание или состояние представляет собой рак.
34. Способ по п.31, где заболевание или состояние выбрано из почечно-клеточной карциномы, стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта или пролиферативного нарушения.
35. Способ модулирования киназной активности, включающий приведение киназы, выбранной из VEGFR, PDGFR, Flt-3, KIT, RET и CSF1R, в контакт с кристаллической формой 1 по любому из пп.1-7 или фармацевтической композицией по любому из пп.8-12 или 27-30.

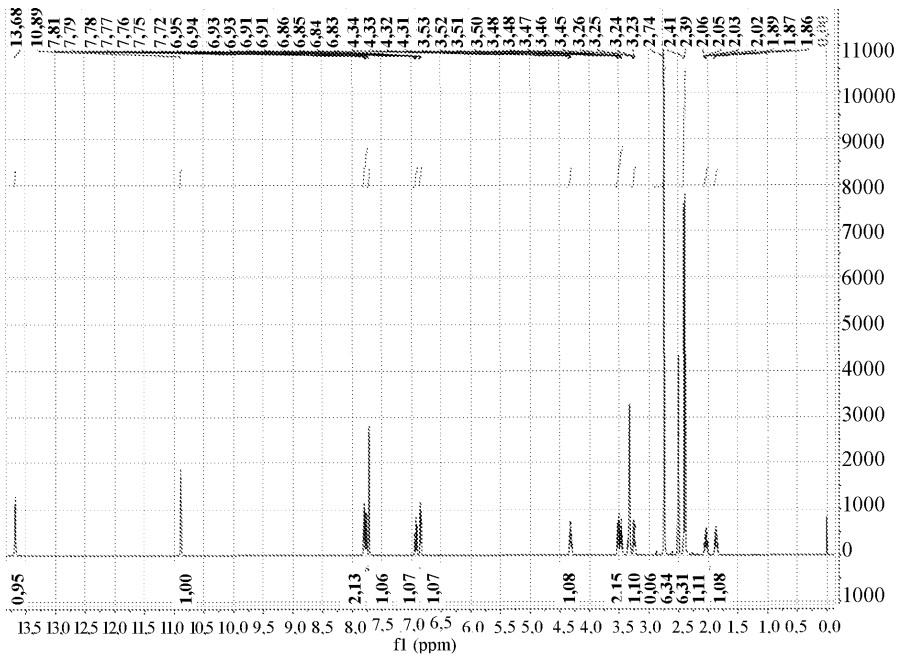




Фиг. 4

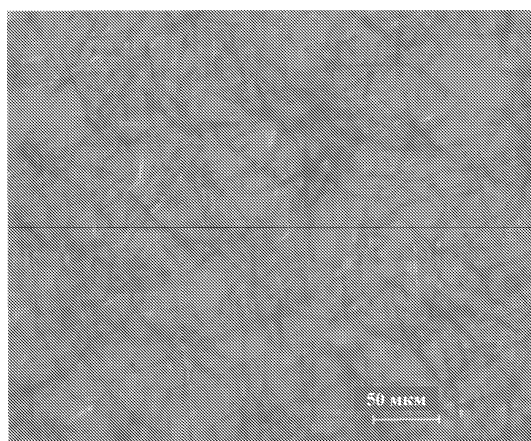
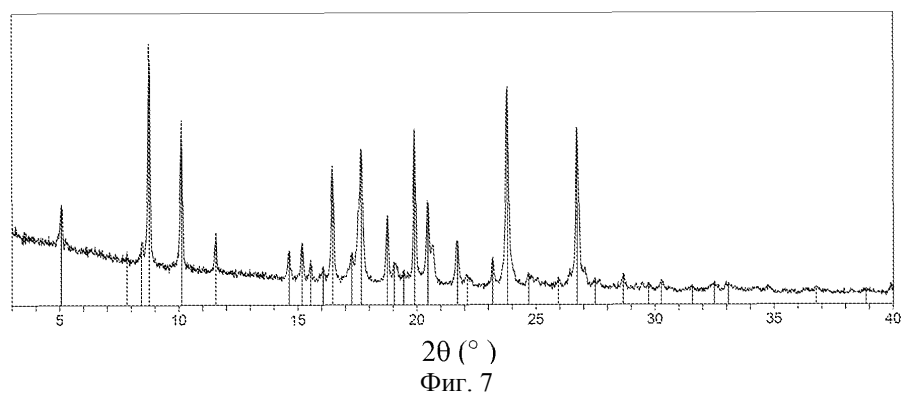


Фиг. 5

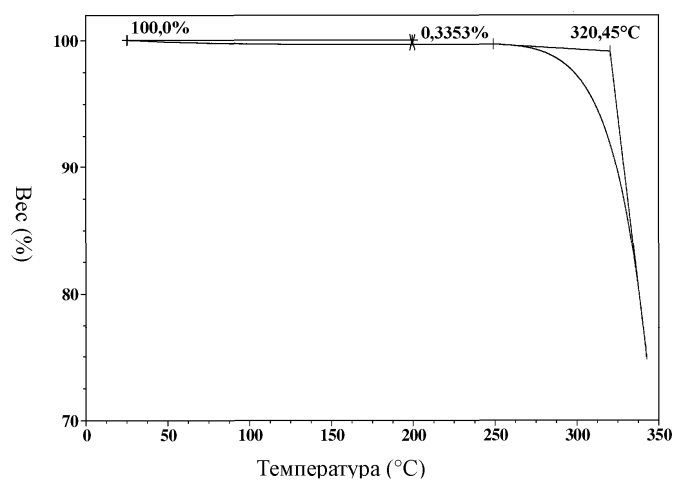


Фиг. 6

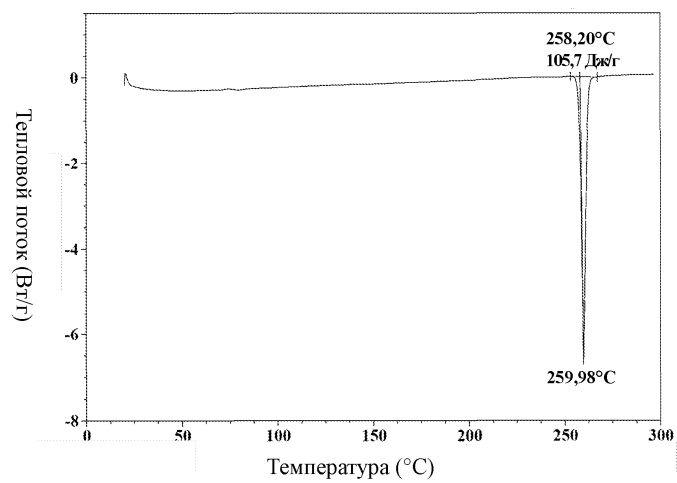
041585



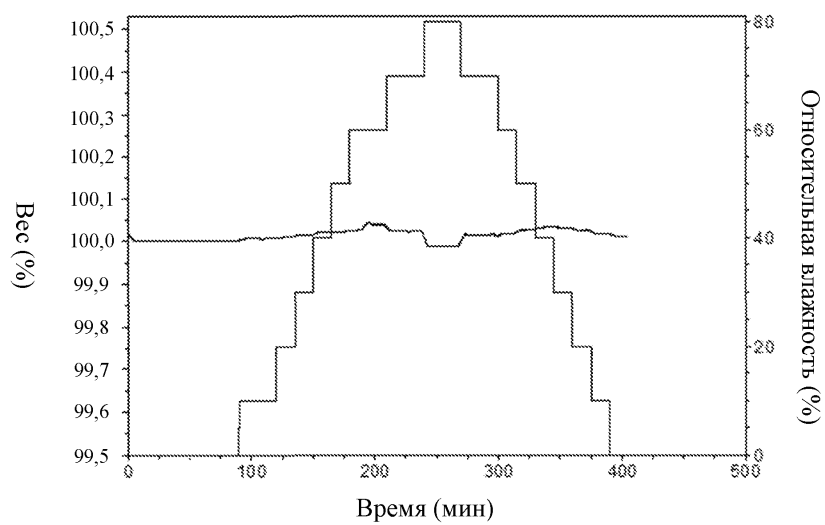
Фиг. 8



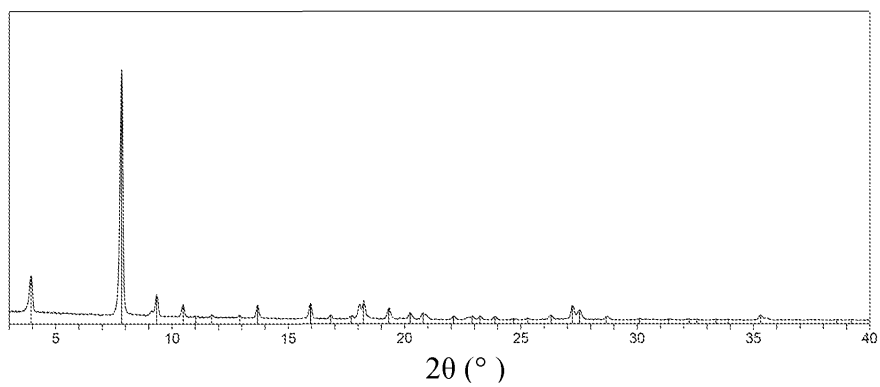
Фиг. 9



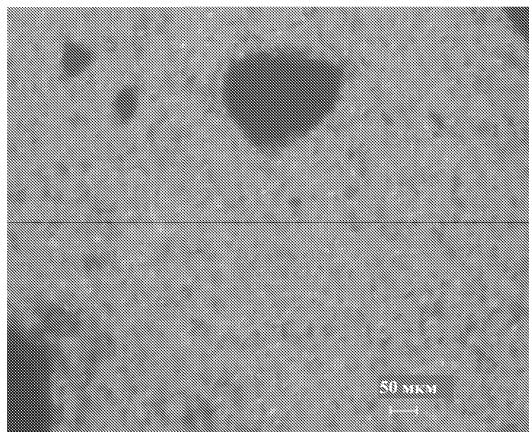
Фиг. 10



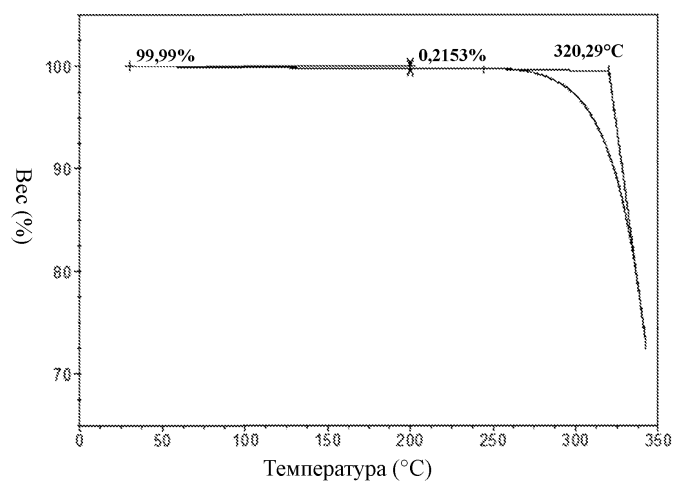
Фиг. 11



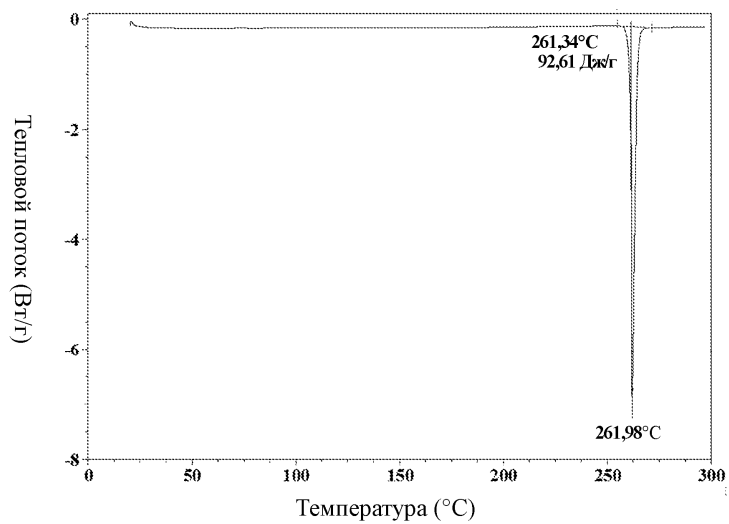
Фиг. 12



Фиг. 13

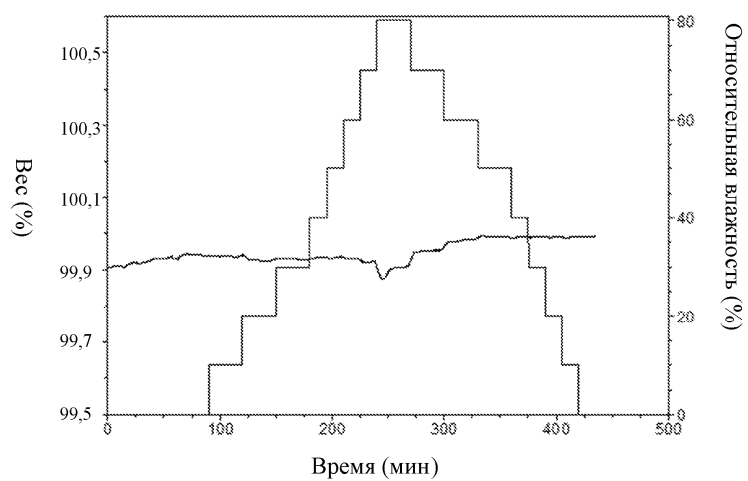


Фиг. 14

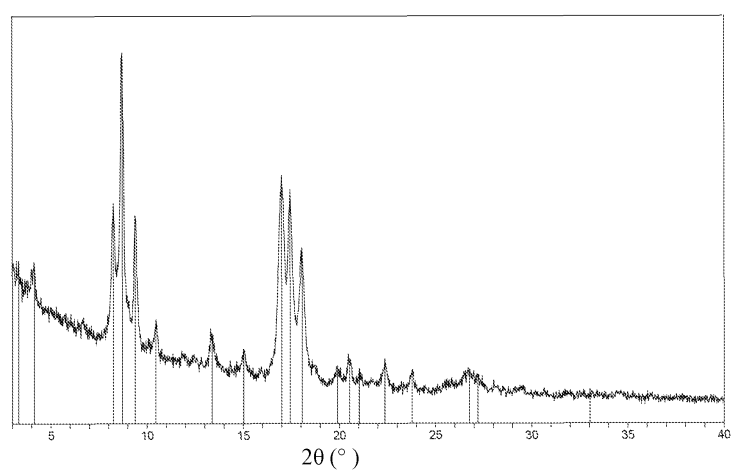


Фиг. 15

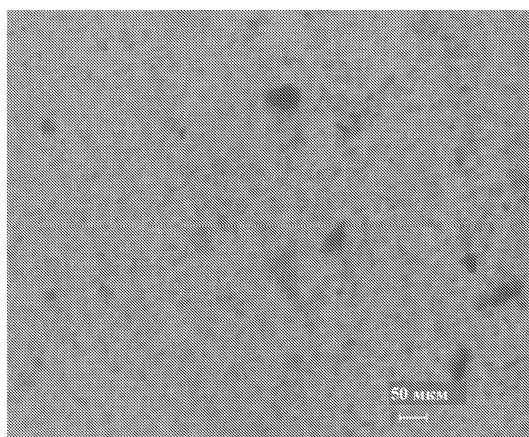
041585



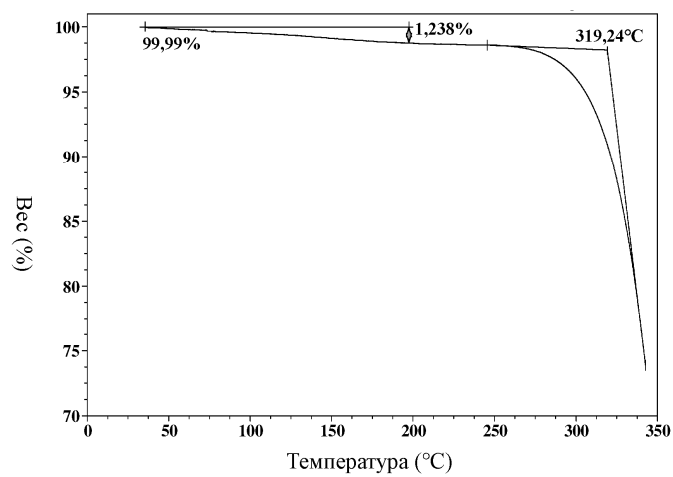
Фиг. 16



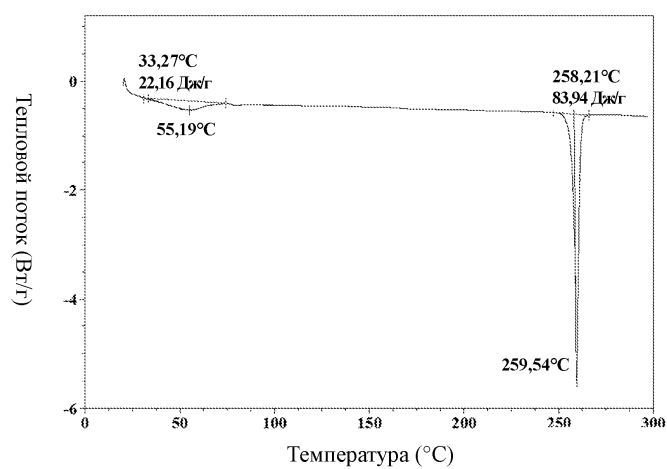
Фиг. 17



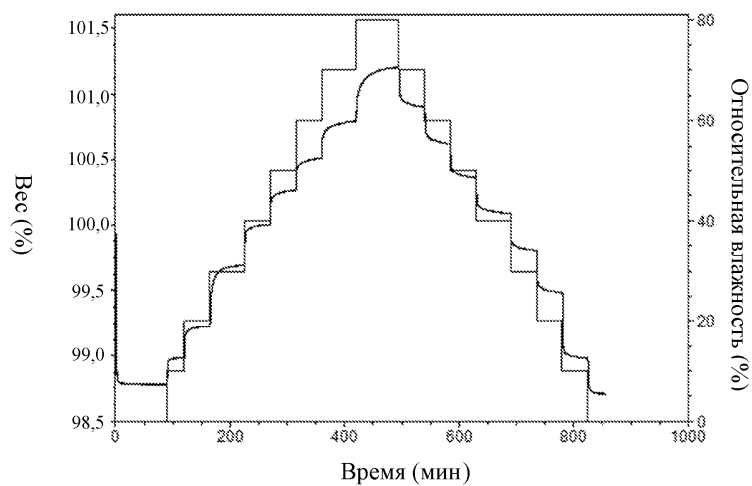
Фиг. 18



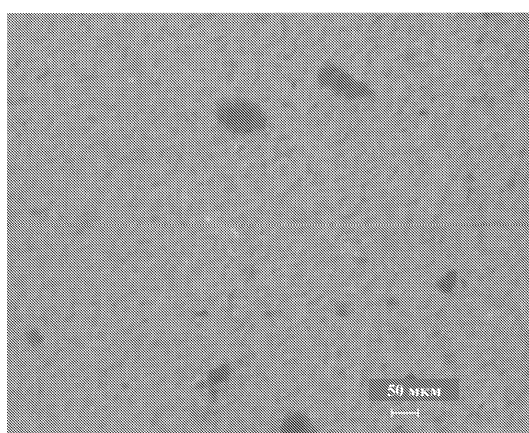
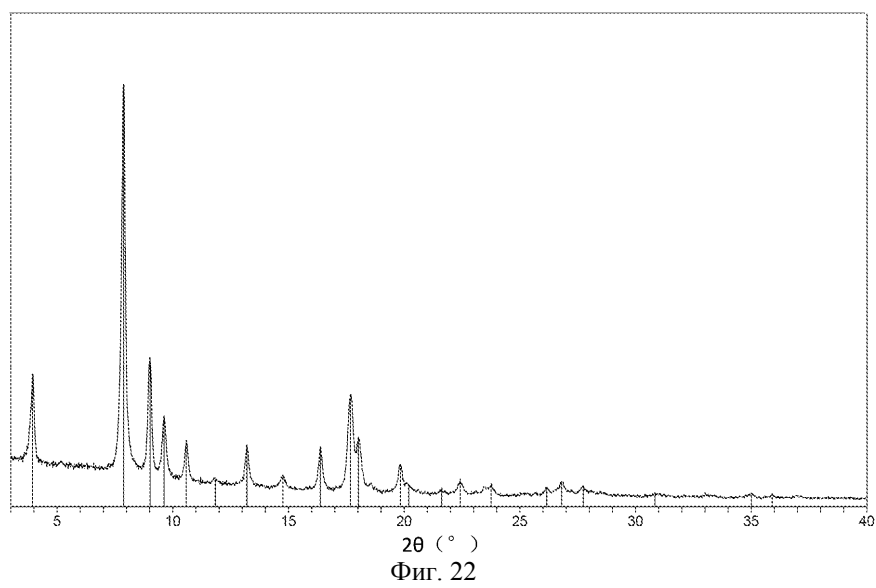
Фиг. 19



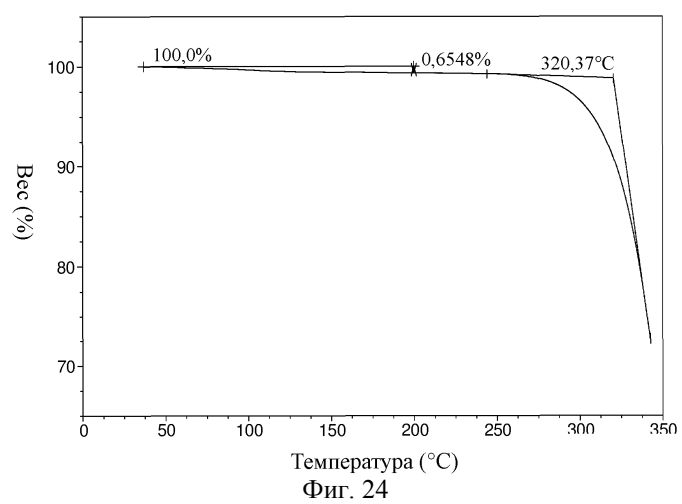
Фиг. 20

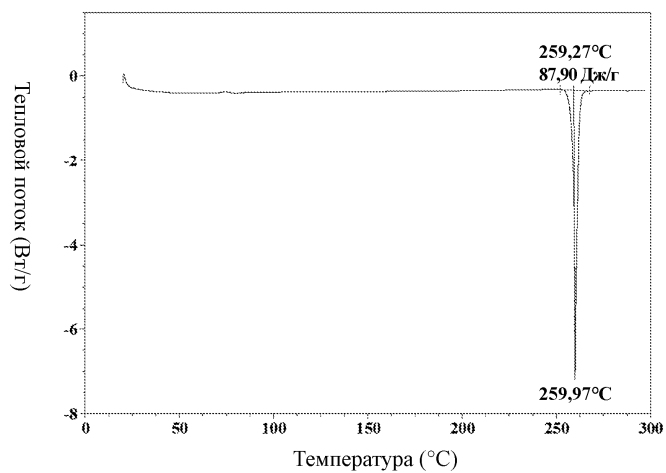


Фиг. 21

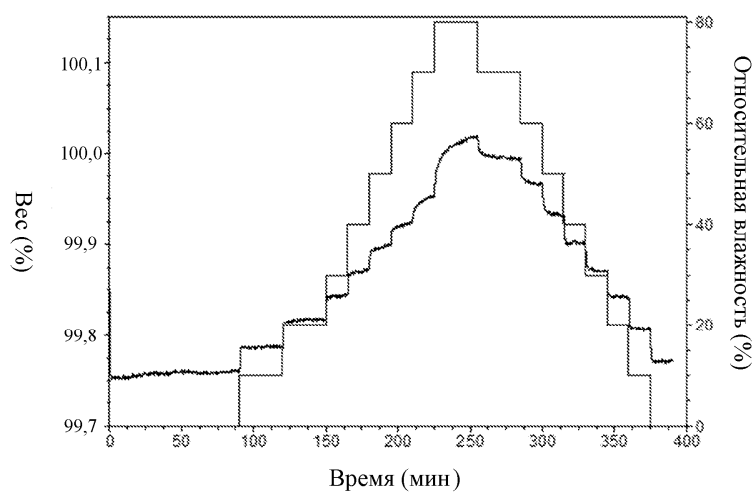


Фиг. 23

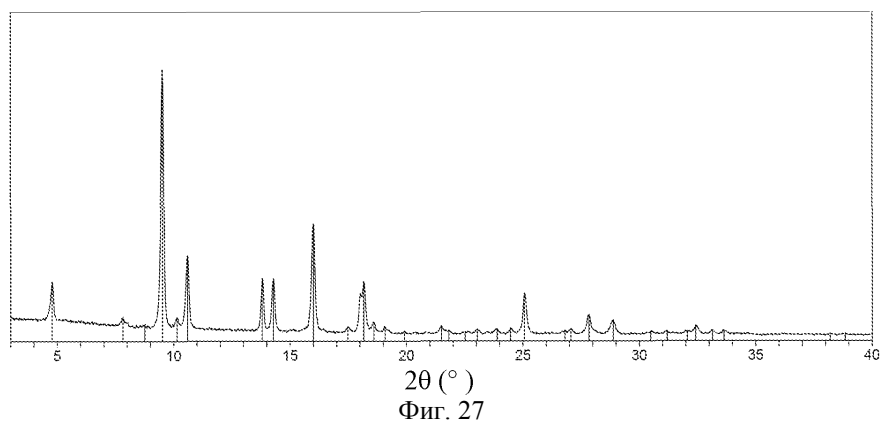




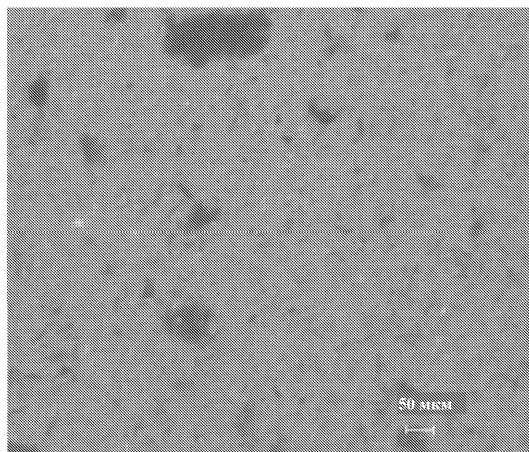
Фиг. 25



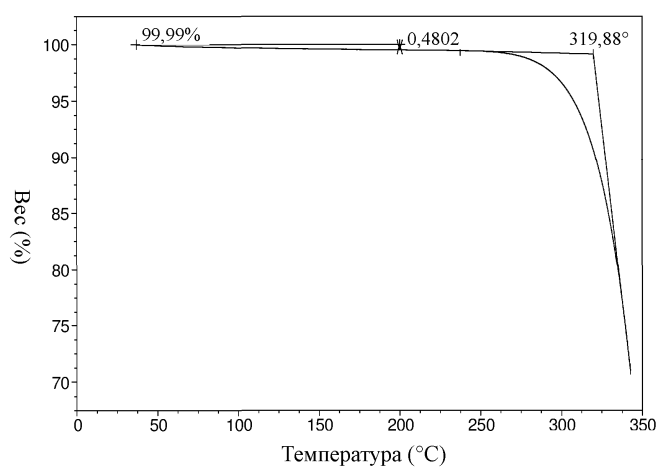
Фиг. 26



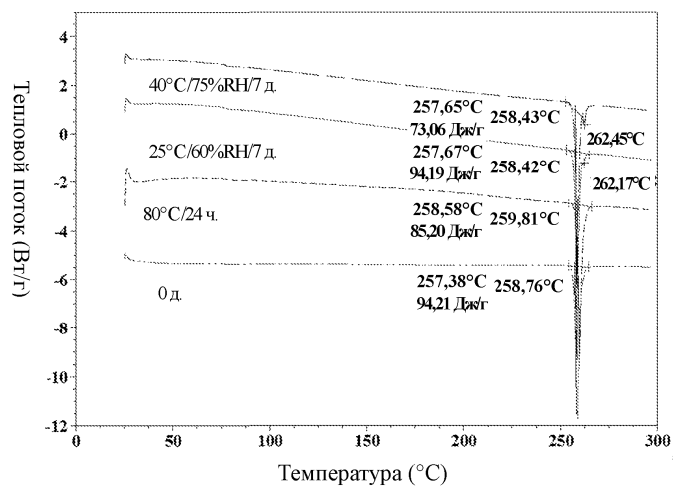
Фиг. 27



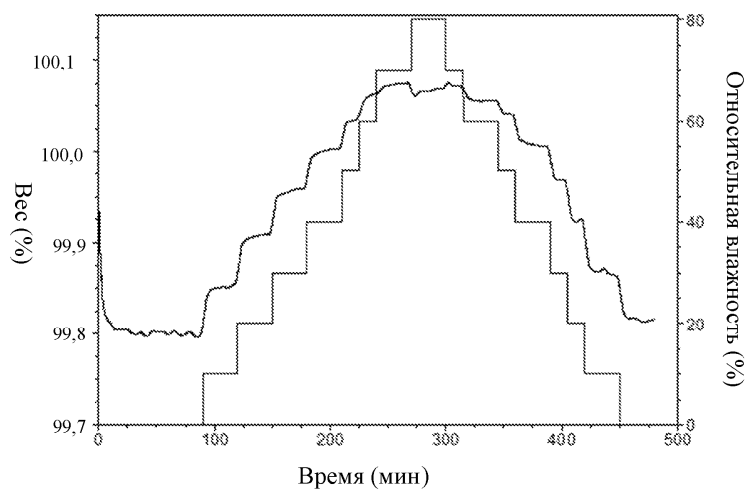
Фиг. 28



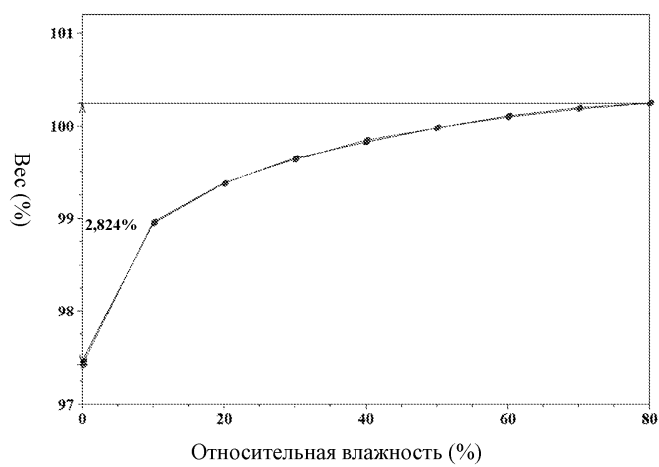
Фиг. 29



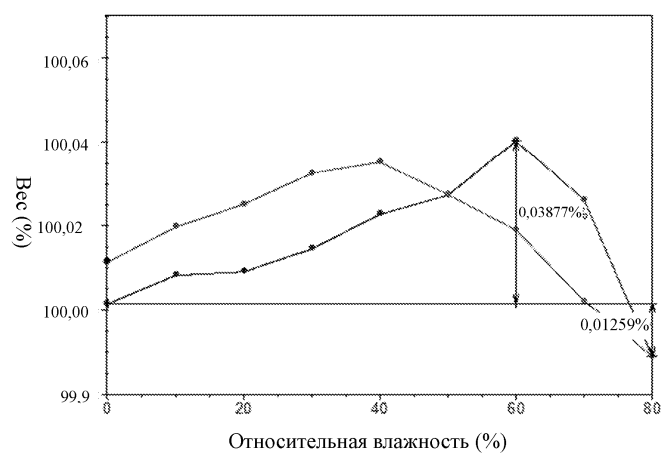
Фиг. 30



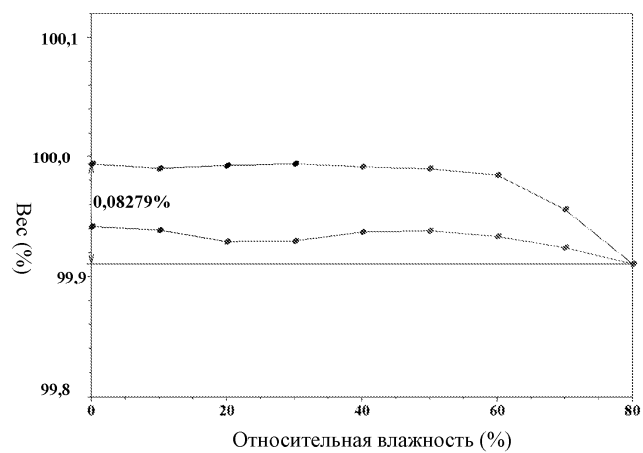
Фиг. 31



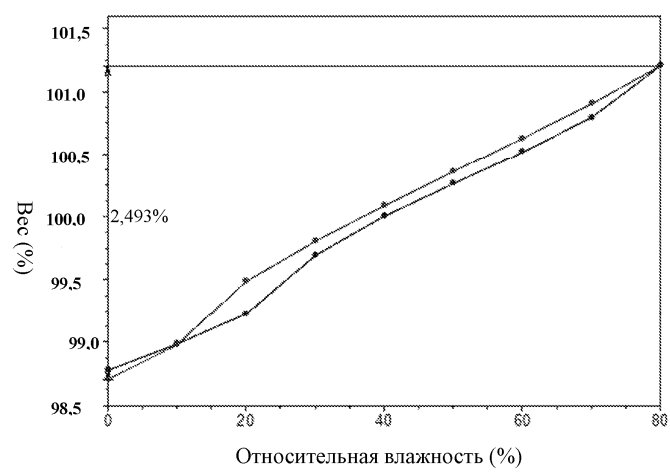
Фиг. 32



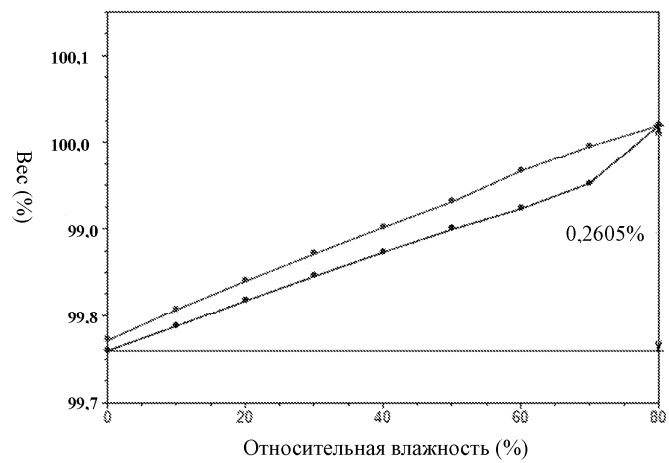
Фиг. 33



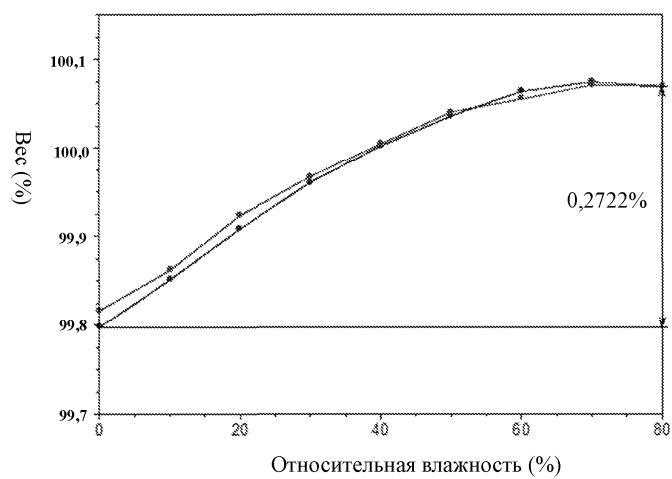
Фиг. 34



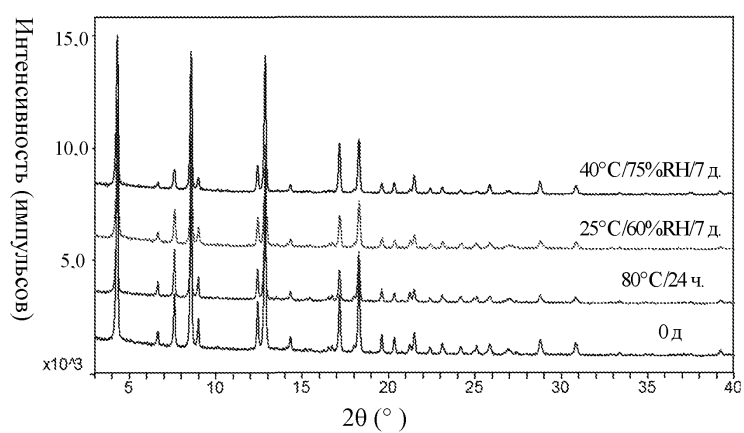
Фиг. 35



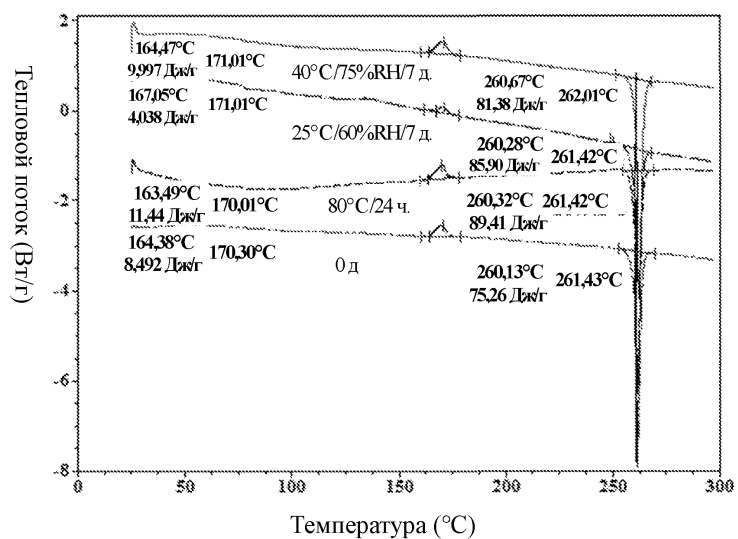
Фиг. 36



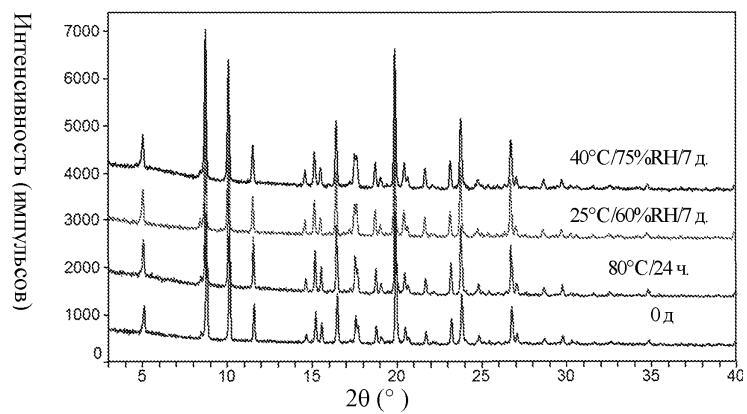
Фиг. 37



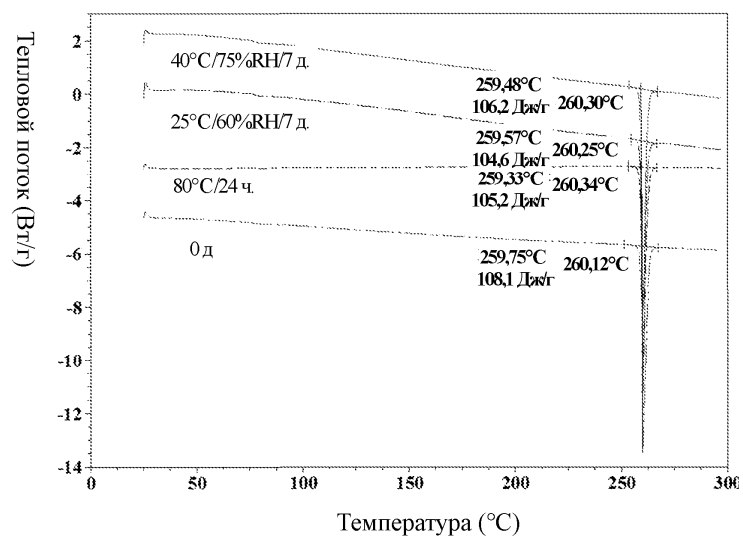
Фиг. 38



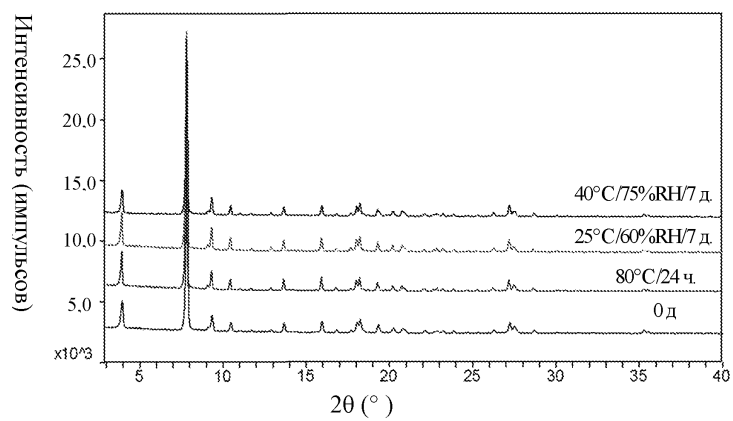
Фиг. 39



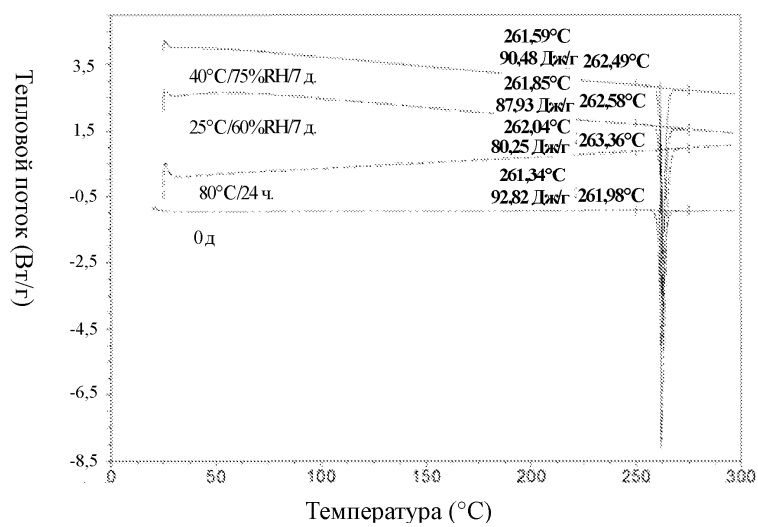
Фиг. 40



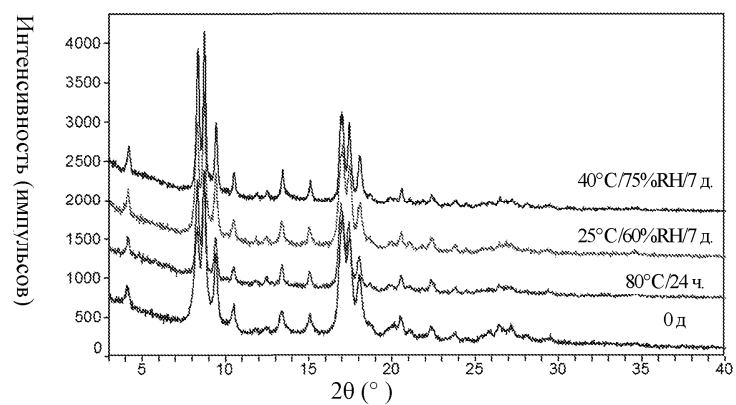
Фиг. 41



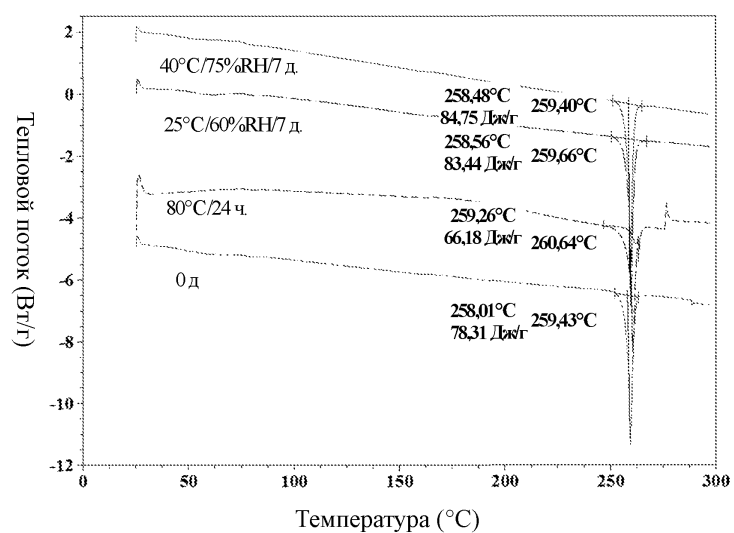
Фиг. 42



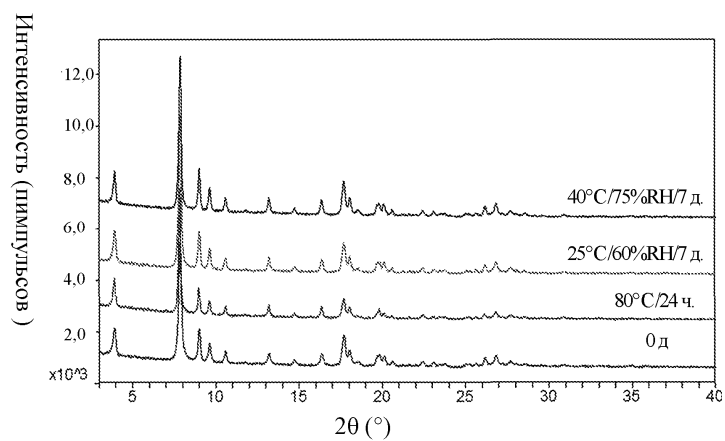
Фиг. 43



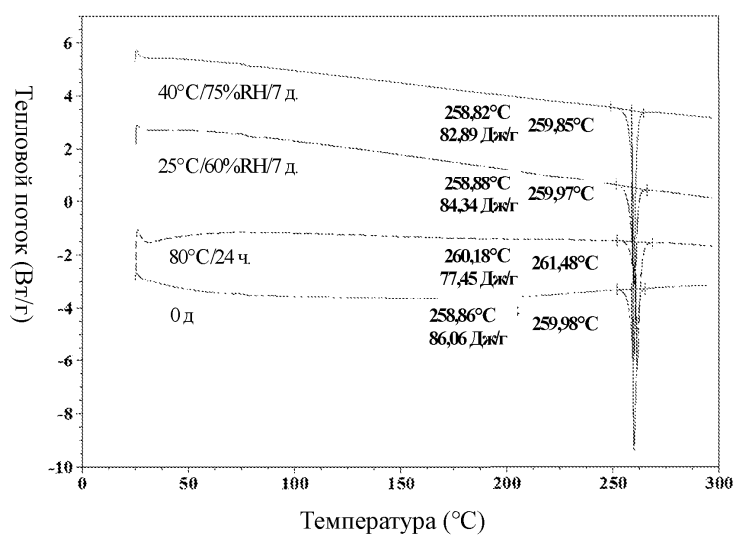
Фиг. 44



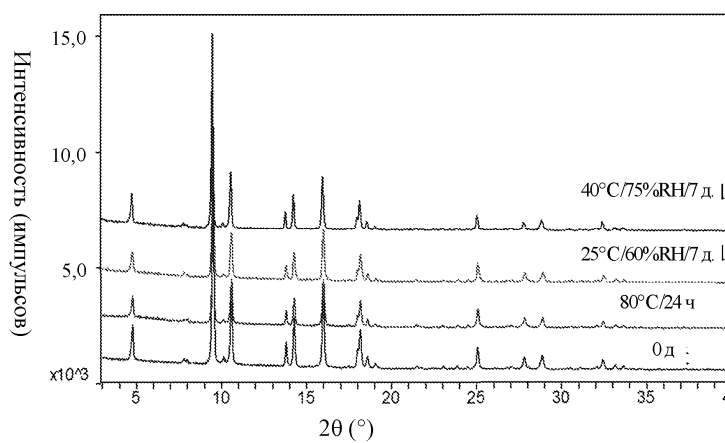
Фиг. 45



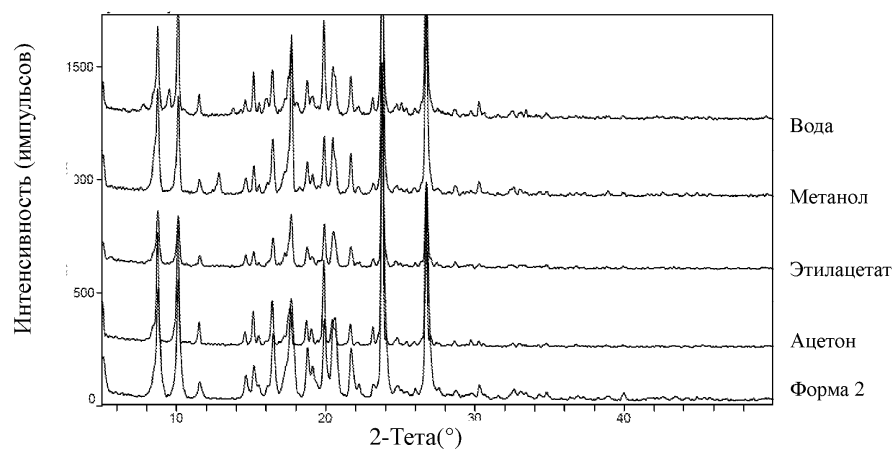
Фиг. 46



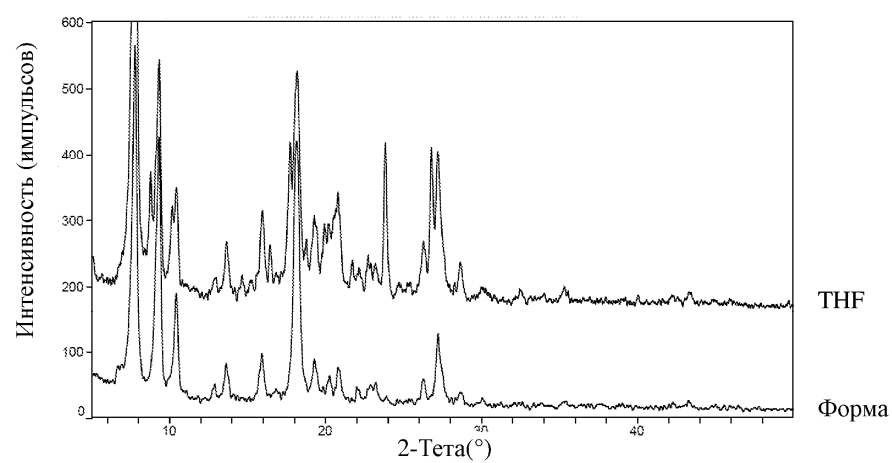
Фиг. 47



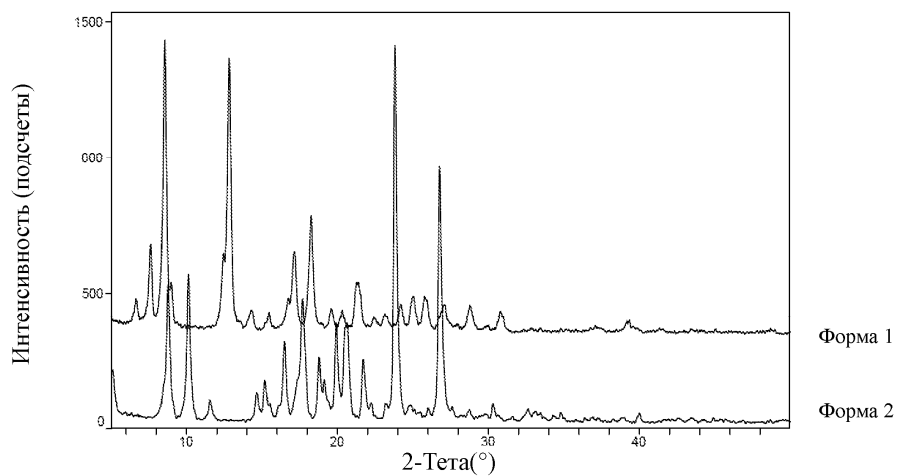
Фиг. 48



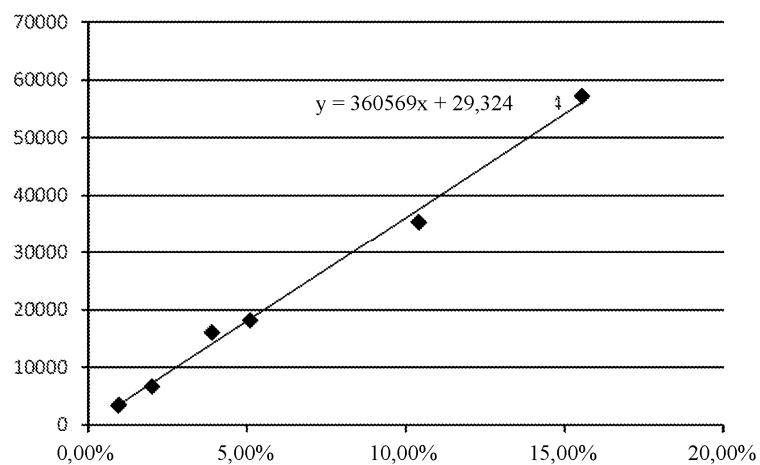
Фиг. 49



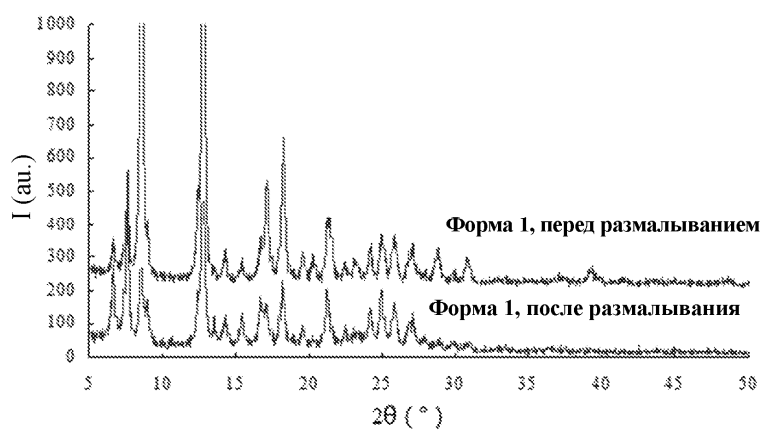
Фиг. 50



Фиг. 51



Фиг. 52



Фиг. 53

